

Zur Kenntniss des Isochinolins

von

Dr. Guido Goldschmiedt.

Aus dem chemischen Laboratorium des Prof. v. Barth
an der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 5. Juli 1888.)

In meinen „Untersuchungen über Papaverin“¹ habe ich nachgewiesen, dass bei der Oxydation dieses Alkaloids unter gewissen Bedingungen ein Imid der Hemipinsäure² entstehe; dergleichen lieferten die Alkylhalogenadditionsproducte des Papaverins substituirte Imide derselben Säure. Dieses merkwürdige Verhalten brachte mich, aus an entsprechender Stelle eingehend erörterten Gründen, auf die Vermuthung, dass Papaverin ein Derivat des Isochinolins und nicht des Chinolins sei, eine Ansicht, die durch weitere Versuche als richtig erwiesen wurde.

Obwohl die angeführten Thatsachen wohl kaum einem Zweifel begegnen dürften, schien es mir doch wünschenswerth, zu untersuchen, ob die beim Papaverin beobachtete Umwandlung für alle Isochinolinderivate den Charakter einer Gesetzmässigkeit besitze. Ich habe desshalb Isochinolin selbst, sowie dessen Additionsproducte mit Äthylbromid, Benzylchlorid und Phenacylbromid in weiter zu beschreibender Weise oxydirt und unter den Zersetzungsproducten nach Phtalimid, beziehungsweise Äthyl-, Benzyl- und Phenacylphtalimid gesucht. Ich habe mich darauf beschränkt, die Bildung dieser Körper, welche für mich von besonderem Interesse war, zu constatiren, ohne auf die etwa nebenherlaufenden Reactionen, für deren Vorhanden-

¹ VI. Abhandlung. Monatshefte für Chemie. IX. 8.

² Während des Druckes dieser Arbeit wurde festgestellt, dass hier nicht Hemipinsäure, sondern ein Isomeres vorliegt (s. nächste Nummer der Monatshefte).

sein mehrfache Beobachtungen sprachen, näher einzugehen, da ich durch diese Versuche nicht in das Arbeitsgebiet anderer Forscher eingreifen wollte und es mir ausschliesslich darum zu thun war, die für mich wichtige Frage zur Entscheidung zu bringen.

Isochinolin.¹

10g der Base wurden mit $1\frac{1}{2}l$ Wasser geschüttelt und successive 70g Kaliumpermanganat in 4%iger Lösung hinzugefügt; durch zeitweisen Zusatz verdünnter Salzsäure bemühte ich mich, die Reaction der Flüssigkeit neutral zu erhalten. Die Reaction ging bei 40—50° vor sich. Nach vollständiger Reduction des Chamäleons wurde vom Braunstein filtrirt, dieser gewaschen und in Wasser suspendirt und durch gasförmige schweflige Säure in Lösung gebracht. Es blieb nichts Unlösliches zurück. Das Filtrat vom Braunstein wurde am Wasserbade eingengt. Beim Erkalten der concentrirten Flüssigkeit scheiden sich braun gefärbte Nadeln aus, die bei 225° schmelzen; dieselben wurden aus kochendem Wasser, dem etwas Essigsäure zugesetzt worden war, unter Anwendung von Thierkohle umkrystallisirt und schieden sich beim Erkalten in Gestalt schöner, weisser Nadeln aus, welche den Schmelzpunkt 228—230°, wie er für Phtalimid angegeben wird, besitzen. Die Substanz sublimirt unzersetzt in Blättchen, sie löst sich in Kalilauge. Chlorbarium erzeugt in dieser Lösung einen krystallinischen, in Wasser unlöslichen Niederschlag. Lässt man die Verbindung nach der Vorschrift von Aschan² einige Zeit mit concentrirtem Ammoniak stehen, so verwandelt sie sich in ein schweres Pulver, welches unter Mikroskop die dem Phtalyl-diamid eigenthümlichen rhomboedrischen Formen zeigt. Kurz, der Körper besitzt alle Eigenschaften des Phtalimids.

Eine Analyse lieferte auch die Procentzahlen, welche von dieser Verbindung gefordert werden.

¹ Das zu meinen Versuchen verwendete Isochinolin habe ich von Kahlbaum bezogen; es war in der kühlen Jahreszeit vollkommen fest, verflüssigte sich aber im Sommer bei Zimmertemperatur. Der Schmelzpunkt der reinen Base liegt nach Hoogewerff und van Dorp bei 22—23°, nach Gabriel bei 20—22°.

² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XIX. S. 1398.

0·2677g Substanz gaben 0·6415g Kohlensäure und 0·0911g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_8H_5NO_2$
C 65·35	65·30
H 3·78	3·40

Schon früher¹ habe ich die Ansicht ausgesprochen, dass es nicht unwahrscheinlich ist, dass Isochinolin bei der Oxydation mit Permanganat Phtalimid liefern werde, wenn die Reaction unter Erhaltung der Neutralität der Lösung vor sich gehen würde und dass Hoogewerff und van Dorp² diese Substanz desshalb nicht beobachtet hätten, weil bei ihren Versuchen diese Bedingung nicht erfüllt war. Wenn nun durch Vorstehendes diese Ansicht in ihrem ersten Theile als vollkommen begründet erscheint, so möchte ich doch darauf aufmerksam machen, dass bei der Oxydation des Isochinolins auch dann, wenn für Erhaltung der Neutralität nicht gesorgt wird, kleine Quantitäten Phtalimid gebildet zu werden scheinen. Wenigstens haben die beiden genannten Forscher³ bei der Oxydation eines Gemisches von Chinolin und Isochinolin, als in Äther lösliches Product neben Phtalsäure, sehr geringe Mengen eines stickstoffhaltigen, unzersetzt flüchtigen, in Wasser schwer löslichen und bei 200—206° schmelzenden Körpers erhalten, der wohl unreines Phtalimid gewesen sein könnte.

Isochinolinaethylbromid.

Die Componenten wurden gemischt, das Äthylbromid in geringem Überschuss; bald scheidet sich eine krystallinische Masse aus, in ganz ähnlicher Weise, wie es Hoogewerff und van Dorp³ von der analogen Jodverbindung beschreiben. Es wurde in Wasser gelöst und, um den Überschuss an Bromäthyl zu vertreiben, schwach erwärmt. Die aus 10g Isochinolin erhaltene Verbindung wurde auf 2½ l verdünnt und mit 50g Kalium-

¹ Monatshefte f. Chemie. IX. S. 359.

² Recueil des trav. chim. des Pays Bas. IV. pag. 285.

³ Ebend. V. pag. 305.

permanganat in 3%iger Lösung, durch allmählichen Zusatz, bei Zimmertemperatur oxydirt und durch verdünnte Salzsäure immer die Neutralität der Flüssigkeit möglichst hergestellt. Nach vollkommener Entfärbung wurde vom Braunstein filtrirt und dieser mit Alkohol extrahirt. Nach dem Abdestilliren hinterblieb eine braune Schmiere, in der sich Krystalle absetzten. Diese wurden auf einer Thonplatte abgesaugt und aus Wasser umkrystallisirt, wodurch glänzende rhombische Blättchen einer Säure in sehr geringer Menge erhalten wurden, die bei circa 185° schmilzt. Ich habe mich davon überzeugt, dass die Substanz nicht Phtalsäure ist, sie aber nicht weiter untersucht. Das Filtrat vom Braunstein wurde angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Derselbe hinterlässt einen schmierigen Rückstand, in dem sich Krystalle abcheiden, die auf einer Thonplatte abgesaugt und aus kochendem Wasser umkrystallisirt wurden, woraus die Substanz beim Erkalten in feinen, weissen Nadelchen anschießt. Der Körper ist unzersetzt sublimirbar und schmilzt bei 87—88°. Der Schmelzpunkt des Äthylphtalimids wird von Michael,¹ Gräbe und Pictet,² sowie von Wallach und Kamenski³ bei 78—79° liegend angegeben. Leider war die Ausbeute an dieser Verbindung, die wohl als Äthylphtalimid angesprochen werden darf eine so geringe, dass nicht einmal eine Analyse derselben als Beleg für ihre Identität mit dem genannten Körper angeführt werden kann. Immerhin scheint mir doch das Entstehen derselben genügend festgestellt zu sein, so dass ich weitere Versuche zur Erzielung besserer Ausbeuten unterlassen habe.

Isochinolinbenzylchlorid.

Mischt man molekulare Mengen der Bestandtheile, so scheidet sich nach einiger Zeit ein dickes, schweres Öl von nahezu harziger Consistenz ab und nach einigen Tagen ist die ganze Masse in gleicher Weise umgewandelt. Auch durch mässiges Erwärmen der Componenten in Benzollösung erfolgt die Vereinigung. Die Substanz ist in Wasser und Alkohol leicht, in Äther

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. X. S. 1645.

² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XVII. S. 1174.

³ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XIV. S. 171.

und Benzol schwer löslich. Es ist nicht leicht, die neue Verbindung in gut krystallisirter Form zu erhalten. Einmal ist es mir übrigens gelungen, sehr schöne, grosse, zu an den Wänden haftenden, harten Krusten vereinigte Prismen zu erhalten, indem ich zu einer Lösung der Substanz in wässrigem Alkohol Äther bis zur beginnenden Trübung hinzufügte und dann über Nacht stehen liess. Übrigens wird auch die oben erwähnte harzige Masse nach längerem Stehen krystallinisch und aus einer Lösung der beiden Componenten in Benzol scheiden sich nach langem Stehen ebenfalls schöne, lange Nadeln des Additionsproductes ab.

18g der Krystalle wurden in 2l Wasser gelöst und durch allmählichen Zusatz von 46g Kaliumpermanganat in 4%iger Lösung bei circa 60° oxydirt. Durch verdünnte Salzsäure wurde auch in diesem Falle die Flüssigkeit neutral gehalten.

Die Flüssigkeit wird vom Braunstein filtrirt und letzterer, in Wasser suspendirt, durch gasförmige schweflige Säure in Lösung gebracht. Es bleibt ein weisser, krystallinischer Rückstand in nicht unbeträchtlicher Menge, der in kochendem Alkohol gelöst, eine vollkommen farblose, wasserhelle Flüssigkeit liefert, aus welcher sich beim Erkalten schöne, weisse Nadeln, bei langsamer Verdunstung einer verdünnten Lösung, Prismen ausscheiden, die den Schmelzpunkt 115—116° und wie nachstehende Analyse zeigt, auch die Zusammensetzung des Benzylphthalimids besitzen, welches erst kürzlich von Gabriel¹ aus Phtalimidkalium und Benzylchlorid dargestellt worden ist.

0·2425g Substanz gaben 0·6707g Kohlensäure und 0·1018g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{15}H_{11}NO_2$
C	75·44	75·95
H	4·66	4·64

Durch Kochen mit Kalilauge wird die Substanz zersetzt; es gehen basisch riechende Dämpfe (Benzylamin) weg und aus dem alkalischen Rückstande lässt sich nach dem Ansäuern durch Äther, Phtalsäure extrahiren, die an dem Schmelzpunkte und durch Überführung in Anhydrid erkannt wurde.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XX. S. 2227.

Isochinolinphenacylbromid.

Vor Kurzem hat Bamberger¹ gezeigt, dass das Additionsproduct von Chinolin und Phenacylbromid sich bei der Oxydation mit Permanganat ganz so verhält, wie die Verbindungen dieser Base mit Halogenalkylen. Es war daher von Interesse, zu untersuchen, ob die Analogie auch unter den entsprechenden Isochinolinverbindungen wieder zu finden ist.

Die Darstellung des Isochinolinphenacylbromids geschieht, wie beim Chinolinderivat, am besten durch Mischen der Bestandtheile in Benzollösung und sind hiebei ganz dieselben Erscheinungen zu beobachten. Die aus der Lösung abgetrennten Krystalle werden aus Alkohol umkrystallisirt und man erhält daraus weisse Krystalle, bei langsamer Verdunstung grössere Prismen, die bei 195° zu sintern anfangen und bei 205° zu einer gelbrothen Flüssigkeit geschmolzen sind.

0·6573 g Substanz (über Schwefelsäure getrocknet) gaben
0·3729 g Bromsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für C ₁₇ H ₁₄ NOBr
Br . . . 24·14	24·39

In Alkohol und Wasser ist die Substanz leicht, in Äther und Benzol schwer löslich. Überhaupt ist ihr Verhalten demjenigen der isomeren Chinolinverbindung sehr ähnlich.

Die wässrige Lösung gibt mit Kaliumbichromat einen gelben Niederschlag, der sich in kochendem Wasser zusammenballt, schmilzt und sich schliesslich löst, beim Erkalten in schönen mikroskopischen, gelben Prismen wieder ausfällt.

Eine concentrirte Lösung gibt mit Zinkchlorid einen gelblichen, käsigen Niederschlag, der beim Kochen der Flüssigkeit weiss wird und sich löst; aus der erkaltenden Lösung scheiden sich schön ausgebildete, mikroskopische Prismen des Doppelsalzes aus.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XIX. S. 3338.

Kalihydrat erzeugt in der wässrigen Lösung einen hell orangegelben Niederschlag.

Das von Bamberger dargestellte Chinolinphenacylnitrat ist von Falck einer physiologischen Untersuchung unterworfen worden; da Parallelversuche mit der isomeren Isochinolinverbindung mir von Interesse zu sein schienen, habe ich diese dargestellt und Herrn Prof. Sigmund Exner ersucht, dieselben auszuführen.

Das Salz wurde durch Zersetzen des Bromids in wässriger Lösung mit der berechneten Menge Silbernitrat erhalten. Das Filtrat vom Bromsilber krystallisirt nicht leicht; wenn es eingedunstet wird, so scheidet sich ein dunkelgelbes Öl aus, das in Wasser löslich und in einer Kältemischung zu gelblichen Krystallnadeln erstarrt. Auch verdünntere Lösungen liefern Krystallisationen, wenn sie abgekühlt werden. Hie und da erhält man auch bei Zimmertemperatur weisse Krystallblätter aus einer über Schwefelsäure gestellten Lösung.

0.1655 g Substanz gaben bei $B = 746.3$ und $T = 25^\circ$
 $V = 14 \text{ cm}^3$ Stickstoff.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{17}H_{14}NO \cdot NO_3$
N 9.83	9.03

Herr Prof. Exner hatte die Güte, mir über seine Beobachtungen Nachstehendes mitzutheilen:

„Das mir übergebene Isochinolinphenacylnitrat tödtet, in wässriger 1%iger Lösung Fröschen mittlerer Grösse unter die Rückenhaut injicirt, dieselben noch in einer Dosis von 0.01 g. In diesem Falle tritt der Tod erst nach Stunden, bei grösseren Dosen tritt er natürlich früher ein. Kaninchen, denen 0.017 g pro Kilo Körpergewicht in die *Vena jugularis* injicirt werden, gehen im Laufe weniger Secunden zu Grunde, während die Dosis von 0.006 g pro Kilo, ebenso applicirt, nicht tödtlich wirkte. Die subcutane Injection von 0.299 g pro Kilo tödtet ein Kaninchen noch, die gleichartige Einverleibung von 0.167 g pro Kilo, liess das Thier am Leben.

Betreffs der Intoxications-Erscheinungen, welche der neue Körper hervorruft, fand ich bei Kaninchen, ob derselbe subcutan beigebracht oder in den Kreislauf injicirt wurde, Unregelmässigkeiten der Athmung und im Falle von tödtlichen Dosen, Krämpfe. Bei Fröschen traten keine Krämpfe auf. Die wesentlichste Erscheinung aber ist eine an Lähmung erinnernde Ermattung der Thiere. Sie pflegen sich erst in die Bauchlage, dann unter Eintritt von krampfartigen Bewegungen in die Seitenlage zu begeben. Diese Krämpfe machen nicht den Eindruck, als wären sie durch directe Wirkung des Giftes hervorgerufen, sie scheinen vielmehr durch unzureichende Function der Athmungscentren, vielleicht auch durch Functionsstörungen anderer Centren hervorgerufen zu sein. Es gelang, ein Thier (das 0·299 g pro Kilo Körpergewicht subcutan erhalten hatte) noch nach dem Eintritte dieser Krämpfe dadurch eine Stunde am Leben zu erhalten, dass rasch Tracheotomie gemacht und künstliche Athmung eingeleitet wurde. In Pausen derselben machte es einzelne, augenscheinlich unzureichende spontane Athemzüge und ging erst bei Sistirung der künstlichen Athmung zu Grunde.

Bei Fröschen tritt allmählich zunehmende Lähmung ein, derzufolge sie schliesslich unfähig werden, auf den Rücken gelegt, sich wieder aufzurichten. Dass auch hier Athemnoth eintritt, scheint daraus hervorzugehen, dass sie, sich selbst überlassen, das Maul aufsperrten, während die spontane Athmung sistirt oder doch sehr herabgesetzt ist.

Einige Tropfen einer 2⁰/₁₀igen Lösung direct auf ein ausgeschnittenes Froschherz gebracht, hindern dieses nicht, noch nach 10 Minuten ganz gut zu pulsiren.

Dadurch, dass an dem zu Tode vergifteten Thiere die Muskeln von den Nerven aus vollkommen gut in Erregung versetzt werden können, unterscheidet sich die Wirkung des neuen Körpers in wesentlicher Beziehung von der des Curare. Sein Angriffspunkt liegt also in den motorischen und den automatischen Organen der Nervencentren, während der des Curare in der Peripherie liegt. Hingegen scheint seine Wirkung, soweit dieses aus der kurzen Mittheilung Falek's zu ersehen ist, grosse Ähnlichkeit mit der des Chinolinphenacylnitrates zu haben.“

10g Isochinolinphenacylbromid wurden in 1200g Wasser gelöst und nach und nach 16g Kaliumpermanganat zugesetzt. Beide Lösungen wurden durch Eis gekühlt, so dass die Temperatur der Flüssigkeit während der ganzen Reaction 5° nicht überstieg. Wie Bamberger konnte auch ich, schon an dem Geruche, den Zerfall der Verbindung in ihre Bestandtheile erkennen. Nach vollständiger Entfärbung wird vom Braunstein filtrirt. Bei der Extraction desselben mit Alkohol geht ein Körper in Lösung, der nach dem Abdampfen in Form glänzender, rhombischer Blättchen auskrystallisirt. Die Substanz schmilzt nach nochmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 156—158°. Sie ist unzersetzt sublimirbar. Eine Verbrennung, die mit nur 0.16g Substanz ausgeführt worden ist, lieferte nach Abzug der geringen Asche, die im Schiffchen zurückgeblieben war, Zahlen, welche sehr nahe mit der Zusammensetzung des Phenacylphtalimids übereinstimmten. Die Ausbeute an diesem Körper betrug höchstens $\frac{1}{4}$ g.

Das Filtrat vom Braunstein wurde angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Dieser nahm relativ grosse Mengen Benzoësäure auf. Der Rückstand des Ätherextractes bestand aber nicht aus Benzoësäure allein; durch eine Lösung von kohlen-saurem Natrium wurde diese in Lösung gebracht. Der unlösliche Rückstand, der nicht bedeutend war, schmilzt nach dem Umkrystallisiren aus mit Essigsäure versetztem Wasser bei 227—228°, sublimirt unzersetzt und zeigt die bereits oben erwähnte Reaction A s c h a n's; er besteht also aus Phtalimid.

Durch die mitgetheilten Versuche glaube ich mit Sicherheit nachgewiesen zu haben, dass unter den angeführten Bedingungen das Isochinolin, sowie dessen Verbindungen mit Halogenalkylen und diesen ähnlichen Substanzen, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Imide der Phtalsäure übergehen. Es ist diese Reaction also als eine für das Isochinolin und dessen Derivate typische zu betrachten und in hohem Grade geeignet zum Zwecke der Eruirung von Isochinolinkernen.

Dass in einzelnen der beschriebenen Versuche die Ausbeute an Imid eine recht unbefriedigende war, darf wohl nicht gegen die allgemeine Verwerthbarkeit der Reaction ins Feld geführt werden. Wie ich bereits eingangs betonte, wollte ich ja nur die Bildung der erwarteten Imide in jedem einzelnen Falle nachweisen. Jede Oxydation ist nur einmal mit relativ geringen Substanzmengen ausgeführt worden, so dass es dem Zufalle überlassen war, ob die Versuchsbedingungen in jedem einzelnen Falle mehr oder weniger günstige gewesen sind. Auch habe ich mich nicht um die nebenher entstehenden Verbindungen weiter gekümmert und will nur beiläufig erwähnen, dass ich beim Isochinolin und dessen Benzylchloridverbindung, bei welchen unter den Oxydationsproducten auf Phtalsäure und Cinchomeronsäure untersucht worden ist, Erstere in nicht geringen Mengen, Letztere aber gar nicht auffinden konnte.

Ich bin damit beschäftigt, an der Hand dieser Reaction bei mehreren Alkaloiden darauf zu prüfen, ob sie Derivate des Isochinolins sind und hoffe bald über die Resultate meiner dahing gerichteten Studien berichten zu können.
