

1800. Joachim Knabe

Dehydrierung von tertiären Aminen mit Quecksilber-II-azetat in Gegenwart von Aethylendiamintetraessigsäure

2. Mitt.: Dehydrierung verschiedener N-Methyl-tetrahydroisochinolinderivate

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Technischen Hochschule Braunschweig

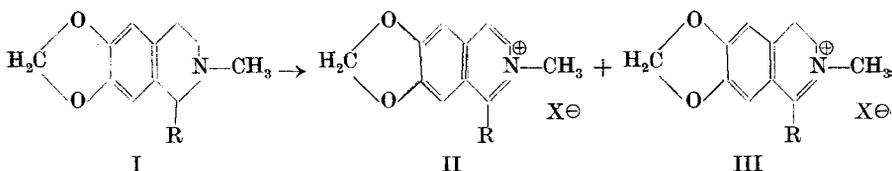
(Eingegangen am 21. April 1959)

Als störende Nebenreaktion bei der Hg-II-azetat-Dehydrierung von tertiären Aminen treten oft Allyl-Hydroxylierung und vor allen Dingen Kohlenstoff-Merkurierungen auf. Derartige Nebenreaktionen werden, wie in der ersten Mitteilung¹⁾ gezeigt wurde, durch Zusatz eines Komplexbildners, — des Dinatriumsalzes der Aethylendiamintetraessigsäure (ÄDTA) — zur Reaktionslösung ausgeschaltet. Bei der Dehydrierung mit Hg-II-ÄDTA scheidet sich metallisches Quecksilber ab, dessen Menge bequem bestimmt werden kann.

Laudanosin erleidet bei ÄDTA-Zusatz abweichend von der üblichen Hg-II-azetat-Dehydrierung keine Spaltung an der Methylenbrücke, sondern wird vorwiegend zu N-Methyl-Papaveriniumsalz (etwa 80%) neben N-Methyl-3,4-dihydropapaveriniumsalz (etwa 20%) dehydriert.¹⁾ Aus dem Dehydrierungsergebnis läßt sich die Konstellation des Laudanosins ableiten.¹⁾ Bei N-Methyl-tetrahydroisochinolinderivaten, die anstelle des Dimethoxybenzylrestes am C₁ weniger raumerfüllende Substituenten tragen, z. B. eine Phenyl- oder Methyl-Gruppe, müßte der Anteil an 3,4-Dihydroverbindung gegenüber dem aromatischen Produkt bei der Dehydrierung zunehmen, wenn die in der vorhergehenden Mitteilung für Laudanosin postulierte Konstellation zutrifft. Das ist auch tatsächlich der Fall wie die folgenden Untersuchungen zeigen.

Die Hg-II-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Phenyl-1,2-dihydrohydrastinin (I, R = C₆H₅) ergibt neben 50% 1-Phenylhydrastonin (II, R = C₆H₅) 50% 1-Phenylhydrastinin (III, R = C₆H₅).

Bei der Hg-II-ÄDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin (I, R = CH₃) erhält man in untergeordneter Menge (< 50%) 1-Methylhydrastonin (II, R = CH₃) neben 1-Methylhydrastinin (III, R = CH₃) (> 50%, bezogen auf Ausbeute an Dehydrierungsprodukt).



Die Darstellung von 1-Phenyl-1,2-dihydrohydrastinin erfolgte nach *Freund* und *Lederer*²⁾ durch Eintragen von Hydrastininchlorid in eine ätherische Lösung von

¹⁾ J. Knabe, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges., 292, 416 (1959).

²⁾ M. Freund und K. Lederer, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2358 (1911).

überschüssigem Phenylmagnesiumbromid. Es zeigt ein typisches „Tetrahydro“-UV-Spektrum mit einem Maximum bei 295 m μ (log $\epsilon = 3,88$) (Abb. 1) (vgl. auch Abb. 1 der 1. Mitt.) und den von Decker³⁾ angegebenen FP. 83–85°. Die Dehydrierung wurde mit 8 Aequiv. Hg-II-ÄDTA vorgenommen. Schon nach 4 Min. setzt auf dem Wasserbad Quecksilberabscheidung ein, die abgeschiedene Hg-Menge entspricht ziemlich genau 3 Aequiv. Die Dehydrierungslösung zeigt ein UV-Mischspektrum aus aromatischer und 3,4-Dihydro-Komponente.

Die Dehydrierungsprodukte wurden mit Sublimat im Überschuß gefällt, die Fällung in Methanol durch Schwefelwasserstoff zerlegt und nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. V. der Rückstand in Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wurde zur Entfernung eventuell noch vorhandenen Ausgangsproduktes mit wenig Soda alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Anschließend wurde zur Isolierung der Dihydroverbindung mit Kaliumcyanid versetzt und ausgeäthert. Im Gegensatz zu aromatischen Derivaten addieren 3,4-Dihydro-isochinoliniumverbindungen an die C=N-Doppelbindung in Analogie zu einer Carbonylgruppe leicht den Cyanid-Rest unter Übergang in tertiäre „Pseudocyanide“, die sich auf diese Weise bequem quantitativ von der aromatischen Komponente abtrennen lassen.

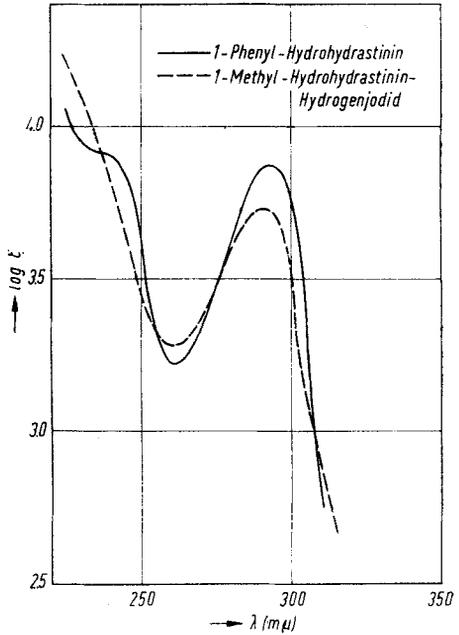
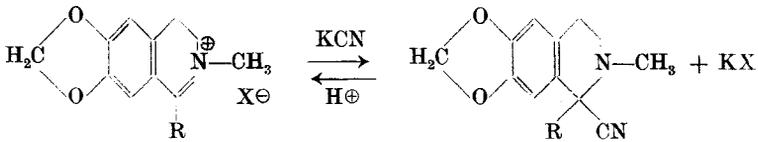


Abb. 1



Bei Behandlung mit Säure bilden diese 1-Cyano-Basen mehr oder weniger leicht wieder die Ausgangs-Dihydro-Verbindung zurück. Im vorliegenden Falle war das gebildete „Pseudocyanid“ verhältnismäßig stabil gegen 2/n Salzsäure und erst bei mäßigem Erwärmen wurde das 1-Phenylhydrastininchlorid quantitativ zurückerhalten. Das „Pseudocyanid“ des 1-Methylhydrastinins geht dagegen schon beim Verdünnen der ätherischen Lösung mit Methanol quantitativ in 1-Methylhydrastinin über, wie man im UV-Spektrum sehen kann. Kotarnin-

³⁾ H. Decker, D.R.P. 28 12 13, Chem. Zbl. 1915, I, 179.

„Pseudocyanid“ wird beim Verdünnen der ätherischen Lösung mit Methanol nur zum Teil in Kotarnin verwandelt. Beim Behandeln mit Säure wird schon in der Kälte quantitativ Kotarnin zurückgebildet. Auf Grund von Leitfähigkeitsmessungen des Kotarnin-„Pseudocyanids“ in wäßrig/alkoholischer Lösung haben schon *Hantzsch* und *Kalb*⁴⁾ erkannt, daß die Verbindung in Lösung sich teilweise in ein echtes Salz umlagern muß.

1-Phenylhydrastinin-chlorid wurde durch das UV-Spektrum nachgewiesen und erkannt (Abb. 2: Max.: 255 $m\mu$, 311 $m\mu$, 374 $m\mu$). Die Isolierung der Verbindung in kristalliner Form gelang nicht, da sowohl das Jodid als auch das Pikrat nicht

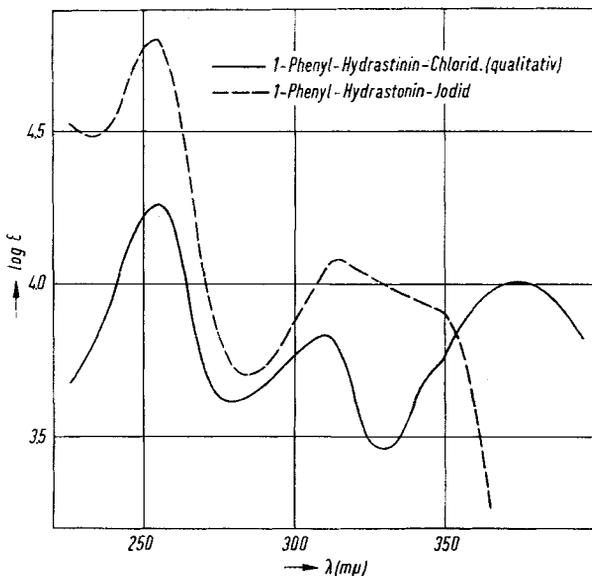


Abb. 2

kristallisierten. Die nach Kaliumcyanidzusatz ausgeätherte Mutterlauge, in der das 1-Phenylhydrastinin enthalten sein mußte, wurde schwach angesäuert und mit Kaliumjodid versetzt. Nach Umkristallisieren aus Alkohol hatten die gelben Kristalldrüsen den FP 229–230°. Das UV-Spektrum ist ein typisches „Aromatenspektrum“ mit Maxima bei 255 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,80$) und 315 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,08$) (Abb. 2). 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin (I,R = CH_3) wurde ebenfalls nach *Freund* und *Lederer*²⁾ dargestellt. Die ölige Base wurde über das Hydrogenjodid gereinigt, das UV-Spektrum zeigt als typisches „Tetrahydro Spektrum“ ein Maximum bei 290 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,73$) (Abb. 1).

Bei der Dehydrierung von 1-Methyl-hydrohydrastinin stellte sich überraschenderweise heraus, daß die Verbindung nur schwer dehydrierbar ist. Bei Umsatz mit 5 oder 6 Aequiv. Hg-II-ÄDTA setzte die Quecksilberabscheidung erst nach 14 Min. auf dem Wasserbad und auch dann nur sehr langsam ein. Die abgeschiedene Queck-

⁴⁾ *A. Hantzsch* und *M. Kalb*, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 2201 (1900).

silbermenge entsprach bei einer Erhitzungsdauer von 60 Min. nur etwa 1,2 Aequiv., bei anderen Versuchen nach 120 Min. Reaktionszeit 1,5 Aequiv. Ein Teil der eingesetzten Ausgangsverbindung wurde stets unverändert zurückgewonnen. Nach sodaalkalischem Ausäthern gab die Reaktionslösung ein Misch-UV-Spektrum von aromatischer und 3,4-Dihydroverbindung, in dem der Dihydro-Anteil deutlich überwog. Die Dehydrierungsprodukte wurden auch hier durch Sublimatfällung und Zerlegung der Fällung mit Schwefelwasserstoff gewonnen und die aromatische von der Dihydroverbindung über das tertiäre „Pseudocyanid“ getrennt. UV-Spektrum von 1-Methyl-hydrastininjodid (III, R = CH₃) (Abb. 3) Maxima:

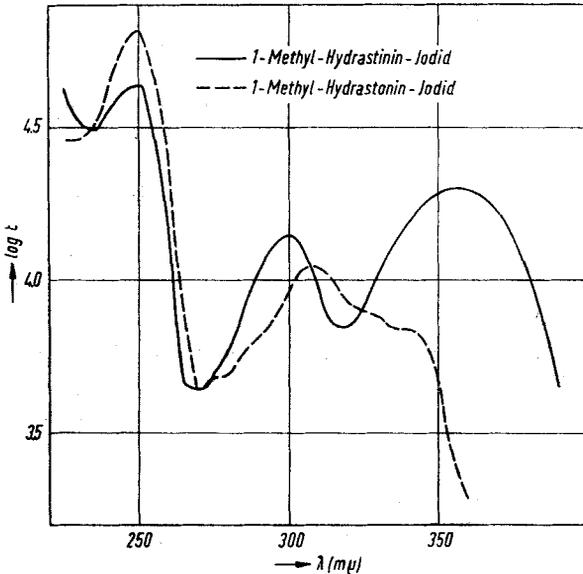


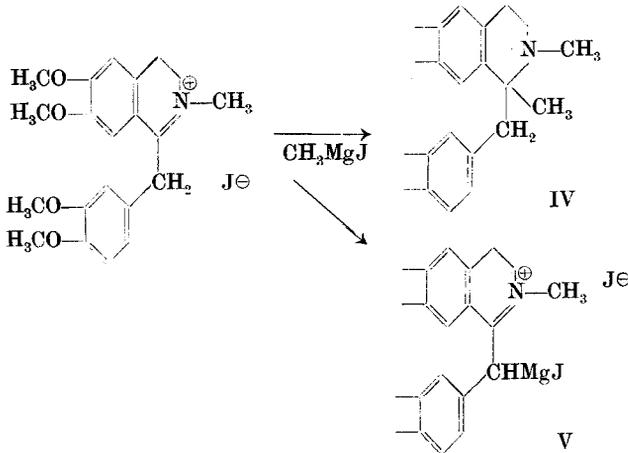
Abb. 3

250 m μ ($\log \epsilon = 4,63$), 300 m μ ($\log \epsilon = 4,15$), 355 m μ ($\log \epsilon = 4,30$). Aus der Mutterlauge der Kaliumcyanid-Fällung wurde das 1-Methyl-hydrastonin als Jodid = 1-Methyl-3,4-didehydro-hydrastininjodid (II, R = CH₃) erhalten. Das UV-Spektrum ist ein „Aromatenspektrum“ mit Maxima bei 250 m μ ($\log \epsilon = 4,82$) und 310 m μ ($\log \epsilon = 4,04$) (Abb. 3).

Eine Erklärung für die schwere Dehydrierbarkeit des 1-Methyl-1,2-dihydro-hydrastinins konnte bisher nicht gefunden werden. Vielleicht können spätere Untersuchungen darüber Klarheit bringen.

Es war nun von Interesse, die Dehydrierung eines 1-substituierten Tetrahydroisochinolinderivates zu untersuchen, an dessen Kohlenstoffatom 1 kein Wasserstoff mehr vorhanden ist. Die Frage war dabei, ob es eventuell möglich sein würde, bei Dehydrierung einer solchen Verbindung das als Zwischenprodukt der aromatischen Endstufe postulierte Imoniumsalz mit einer Doppelbindung in 2,3-Stellung¹⁾ zu

fassen, oder aber ob auch in diesem Fall leicht Aromatisierung unter Eliminierung eines der geminalen Substituenten am C_1 erfolgte. Zu diesem Zwecke wurde aus 3,4-Dihydropapaverinjodmethylat und Methylmagnesiumjodid 1-Methyl-Laudanosin (IV) hergestellt.



Leider sind die Ausbeuten bei dieser Umsetzung außerordentlich schlecht. Der Grund dafür wird wahrscheinlich eine „Umgrignardierung“ im Sinne der Formel V sein, denn es tritt bei der Reaktion deutlich Gasentwicklung auf und ein gelber Niederschlag scheidet sich ab. Der Wasserstoff der Brücken-Methylen-

Gruppe des 3,4-Dihydropapaverinjodmethylats reagiert wohl im Sinne der Tschugaeff-Zerewitinoff-Reaktion mit dem Grignard-Reagens unter Bildung von Methan, und die gebildete metallorganische Verbindung wird infolge ihrer Unlöslichkeit der weiteren Umsetzung, Einführung einer Methylgruppe in 1-Stellung, entzogen.

Das erhaltene 1-Methyl-Laudanosin kristallisiert aus Äther in verfilzten Nadeln, FP 102° , das UV-Spektrum entspricht einem Tetrahydroisochinolin-Derivat (Max. $280\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,81$) (Abb. 4). Die Dehydrierung des 1-Methyl-Laudanosins mit 4 Mol Hg-II-ÄDTA (= 8 Äquiv.) verläuft unter Abscheidung von ziemlich genau 6 Äquiv. Hg. Das UV-Spektrum der

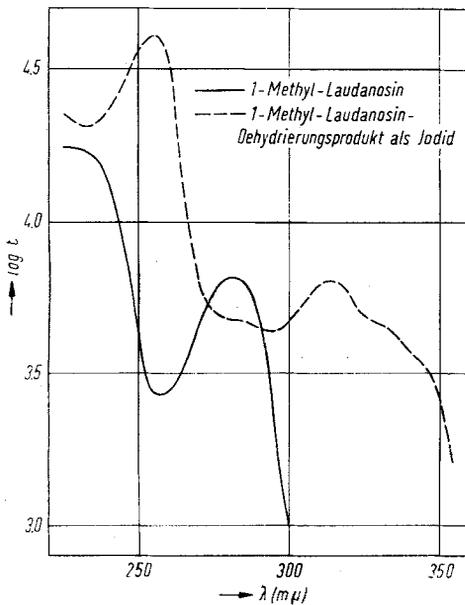
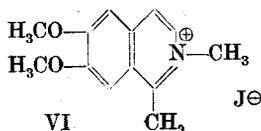


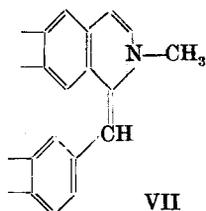
Abb. 4

Dehydrierungslösung ist ein typisches „Aromaten“-Spektrum. Es muß also im Laufe der Reaktion Aromatisierung unter Abspaltung entweder der Methyl- oder der Dimethoxybenzyl-Gruppe am C_1 stattgefunden haben. Dabei war zu erwarten, daß die Dimethoxybenzylgruppe eliminiert würde, und es gelang auch die Isolierung eines Neutralkörpers aus der Reaktionslösung, aus dem durch Permanganat-Oxydation Veratrumsäure entstand. Andererseits wurde aber im Verlaufe der Dehydrierung deutlicher Formaldehydgeruch wahrgenommen, und der Nachweis mit fuchschweifiger Säure und Mineralsäure war positiv, so daß nicht exakt gesagt werden kann, welcher Rest nun tatsächlich bei der Aromatisierung eliminiert wird. Es scheinen sich bei dieser Umsetzung Sekundärreaktionen abzuspielen, worauf auch schon die Abscheidung von 6 statt 4 Äquiv. Hg hinweist.

Das als Jodid isolierte basische Reaktionsprodukt ist weder Papaverinjodmethylat noch 1-Methyl-6,7-dimethoxy-N-methylisochinoliniumjodid (VI).



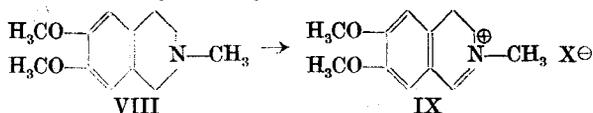
Es kristallisiert in feinen Nadeln, FP 198—199° (Zers.) aus Wasser. Das UV-Spektrum der Substanz ist ein „Aromaten“-Spektrum (Max.: 254 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,61$; 315 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,80$) (Abb. 4). Es stimmt mit dem Spektrum, das von der Dehydrierungslösung direkt gemessen wurde, überein. Die Reduktion mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch lieferte eine ölige Base, die weder als Base noch in Form ihrer Salze kristallisierte. Die Lösung des quartären Imoniumjodids in Wasser gibt keine Fällung mit Ammoniak, mit starkem Alkali jedoch eine weiße Fällung. Die weiße Farbe dieser Fällung spricht dafür, daß das Reaktionsprodukt nicht mehr die Dimethoxybenzylgruppe in 1-Stellung trägt, denn es wäre sonst mit starkem Alkali die Fällung einer „Isobase“ (VII) zu erwarten, deren Farbe intensiv gelb sein müßte.



Die Analyse des Reaktionsproduktes der Dehydrierung von 1-Methyl-Laudanosin stimmt auf eine Summenformel $C_{23}H_{30}O_4NJ$ oder $C_{45}H_{60}O_8N_2J_2$. Die Konstitutionsaufklärung dieser Substanz wird zur Zeit bearbeitet. Fest steht jedenfalls, und zur Klärung dieser Frage war der Versuch unternommen worden, daß im 1-Methyl-Laudanosin (IV) bei der Hg-II-ÄDTA-Dehydrierung der heterozyklische Ring unter Eliminierung eines Substituenten am C_1 aromatisiert wird.

Es wurde nun weiter untersucht, wie die Hg-II-ÄDTA-Dehydrierung bei N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinderivaten verläuft, die in 1-Stellung nicht substituiert sind. Nach den vorliegenden Erfahrungen war zu erwarten, daß in diesen Fällen die Dehydrierung zwischen Stickstoff und dem Benzylkohlenstoffatom 1 stattfinden würde, so daß als einzige Reaktionsprodukte 3,4-Dihydroverbindungen entstehen sollten, die dann von Hg-II-ÄDTA nicht weiter dehydriert werden dürften. Diese Prognose wurde durch die Experimente bestätigt, ein weiterer Beweis dafür, daß die Entstehung der Aromaten aus den 1-substituierten Tetrahydroisochinolininen nicht über die 3,4-Dihydroverbindungen verlaufen kann (siehe auch 1. Mitt.).

N-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII) ergibt ausschließlich N-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumsalz (IX).



Die Quecksilberabscheidung entspricht annähernd 2 Äquiv. Das UV-Spektrum der Dehydrierungslösung stimmt mit dem von auf anderem Wege (s. u.) hergestellten N-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumjodid überein (Abb. 5. Max.: 247 μ ($\log \epsilon = 4,47$), 310 μ ($\log \epsilon = 4,13$), 361 μ ($\log \epsilon = 4,09$)).

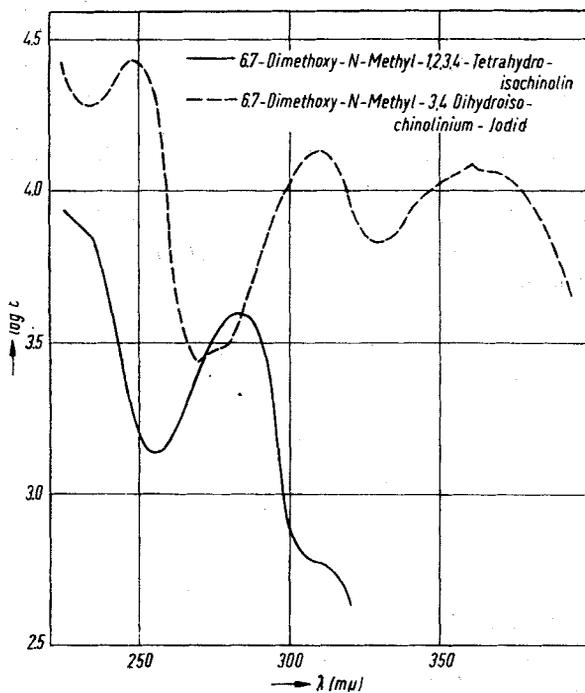
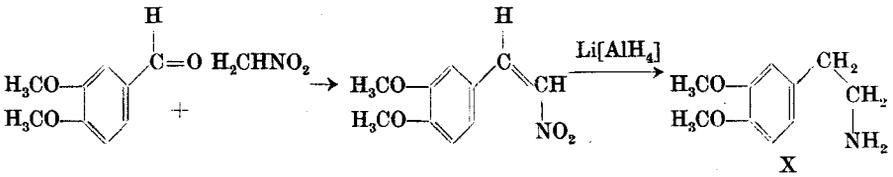


Abb. 5

Das zur Darstellung von N-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin benötigte Homoveratrylamin X wurde durch Kondensation von Veratrumaldehyd mit Nitromethan⁵⁾ und anschließende Lithiumalanatreduktion hergestellt.



Homoveratrylamin wurde nach Späth und Epstein⁶⁾ mit Ameisensäure und Diphosphorpentoxyd cyclisiert zu 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin und dieses Produkt mit Methyljodid in Benzol in das Jodmethylat verwandelt. Anschließend erfolgte Hydrierung des Heteroringes zur Tetrahydroverbindung nach Awe und Unger⁷⁾. N-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin: aus Petroläther feine verfilzte Nadeln, FP 83° (Lit.⁸⁾ 83—84°). UV-Spektrum=Tetrahydroverbindung: Max.: 285 mμ (log ε = 3,59) (Abb. 5).

Als weitere in 1-Stellung nicht substituierte N-Methyl-tetrahydroisochinolin-derivate wurden 1,2-Dihydrohydrastinin und 1,2-Dihydrokotarnin der Hg-II-ÄDTA-Dehydrierung unterworfen. 1,2-Dihydrohydrastinin (XI) wurde aus Hydrastininchlorid durch Reduktion mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch⁷⁾ in quantitativer Ausbeute gewonnen. Es zeigt ein typisches Tetrahydro-UV-Spektrum: Max.: 293 mμ (log ε = 3,70) (Abb. 6).

Die bei der Dehydrierung mit 4 Mol. Hg-II-ÄDTA (=8 Aequiv.) abgeschiedene Quecksilbermenge entspricht ziemlich genau 2 Aequiv. Die Reaktionslösung wurde stark alkalisch ausgeäthert und dem Äther die Base mit verdünnter Salzsäure entzogen.

Das UV-Spektrum dieser Lösung war mit dem des Hydrastininchlorids vollkommen identisch. Hydrastininchlorid: Max.: 250 mμ (log ε = 4,25), 306 mμ (log ε = 3,84), 371 mμ (log ε = 3,98) (Abb. 7). 1,2-Dihydrohydrastinin

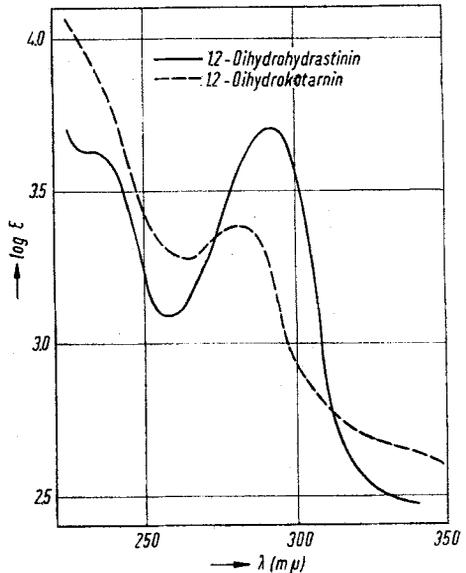


Abb. 6

⁵⁾ K. W. Rosenmund, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 3415 (1910).

⁶⁾ E. Späth und H. Epstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2796 (1926).

⁷⁾ W. Awe und H. Unger, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 475 (1937).

⁸⁾ F. L. Pyman, J. chem. Soc. (London) 95, 1273 (1909).

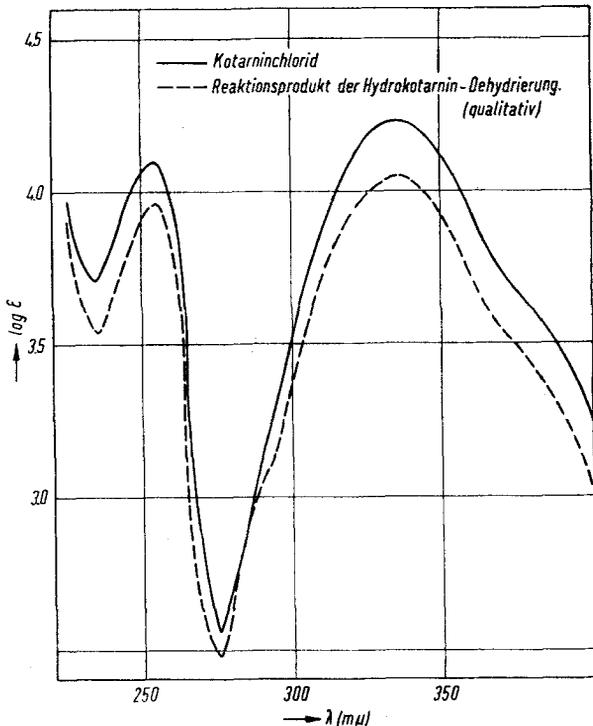
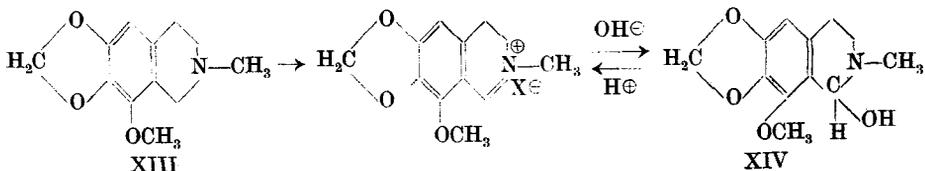


Abb. 8

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Hg-II-ÄDTA-Dehydrierung in 1-Stellung unsubstituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate wie zu erwarten zu 3,4-Dihydroisochinoliniumsalzen als einzigen Reaktionsprodukten führt.

Dem Fonds der Chemie danke ich für eine Sachbeihilfe, der Fa. Knoll A. G. für Überlassung von Homoveratryl-homoveratrylamin, der Fa. Merck A. G. für Überlassung von Hydrastinin und Kotarnin.

Beschreibung der Versuche

1-Phenyl-1,2-dihydrohydrastinin (I, R=C₆H₅)

Darstellung durch Eintragen von 5 g Hydrastininchlorid in eine ätherische Lösung von überschüssigem Phenylmagnesiumbromid²⁾. Aus Alkohol kristallisierte die Base mit 1 Mol Kristallwasser in farblosen Nadeln, FP*) 83–85° (Lit.³⁾ 83–85°. Ausbeute 3,5 g = 60% d. Th.

*) Alle Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, im Kupferblock bestimmt und sind korrigiert.

Dehydrierung von 1-Phenyl-1,2-dihydrohydrastinin mit 8 Äquivalenten Hg-II-ÄDTA

Zu einer Lösung von 4,47 g Hg-II-azetat und 5,22 g ÄDTA ($C_{10}H_{14}O_8N_2Na_2 \cdot 2 H_2O$) in 1%iger Essigsäure wurde eine Lösung von 1 g 1-Phenyl-hydrohydrastinin in 2%iger Essigsäure zugefügt und auf dem Wasserbad 75' erwärmt. Schon beim Zusammengeben der Lösungen trat leichte Gelbfärbung auf, die sich rasch innerhalb der ersten Min. verstärkte. Nach 3' wurde die Lösung schwach trübe, nach 4' begann die Hg-Abscheidung.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jcdlösg. f. 4 Äquiv. ber.: 140,1 ml.

Verbr. I: 108,6 ml (= 3,1 Äquiv.)

Verbr. II: 101,2 ml (= 2,9 Äquiv.).

Zur Gewinnung der Dehydrierungsprodukte wurde die Lösung mit gesättigter wäßriger Sublimatlösung im Überschuß versetzt, die Fällung in Methanol suspendiert, durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt und das Filtrat i. V. vom Methanol befreit. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und zur Entfernung eventuell noch vorhandenen Ausgangsmaterials sodaalkalisch ausgeäthert. Danach wurden 2 g Kaliumcyanid in Wasser gelöst zugegeben und die entstandene Fällung in Äther geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit 10 ccm 2/n Salzsäure 2 Stdn. auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Dabei wurde die anfangs trübe Ätherlösung allmählich klar und die salzsaure Lösung färbte sich hellgelb. In der salzsauren Lösung wurde mit Hilfe des UV-Spektrums 1-Phenylhydrastinin nachgewiesen. Mit Pikrinsäure und auch mit Kaliumjodid entstanden Fällungen, die aber nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Zur Gewinnung des 1-Phenylhydrastinins wurde die ausgeätherte Mutterlauge der Kaliumcyanidfällung mit Salzsäure schwach angesäuert und mit Kaliumjodid versetzt. Es erfolgte Abscheidung gelber Kristalle. Aus Äthanol Drusen FP. 229—230°.

1-Phenylhydrastinin-jodid = 1-Phenyl-3,4-didehydrohydrastinin-jodid ($C_{17}H_{14}O_2NJ$) (391,2)

ber.: C 52,19 H 3,61

gef.: „ 51,88 „ 3,61

1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin (I, R=CH₃)

Die Darstellung erfolgte durch Eintragen von Hydrastininchlorid in eine ätherische Lösung von überschüssigem Methylmagnesiumjodid²⁾. Die erhaltene ölige Base wurde in wenig Äthanol und 2/n Salzsäure gelöst und mit konzentrierter wäßriger Natriumjodidlösung versetzt. Es kristallisierten farblose Nadeln vom FP. 226° (Kofler) (Lit.³⁾ 227°).

Dehydrierung von 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin mit Hg-II-ÄDTA

A. 1,62 g 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin-hydrogenjodid (= 1 g Base) wurden in Wasser gelöst, die Lösung alkalisch ausgeäthert, der Äther abdestilliert und der Rückstand in 2%iger Essigsäure gelöst. Diese Lösung wurde vereinigt mit einer Lösung von 3,85 g Hg-II-azetat (5 Äquiv.) und 4,54 g ÄDTA in 1%iger Essigsäure und 60' auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 5' machte sich eine leichte Gelbfärbung der Lösung bemerkbar, nach 8' trat schwache Trübung ein, und nach 14' begann allmählich die Hg-Abscheidung.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlösg. f. 4 Äquiv.

ber.: 195,0 ml verbr.: 57,1 ml (= 1,2 Äquiv.).

B. Der viel zu geringe Verbrauch an Dehydrierungsmittel im Versuch A konnte eventuell damit zusammenhängen, daß beim Ausäthern ein Teil der Base verlorengegangen war. Es wurden daher in einem zweiten Versuch 1,3 g 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin-hydrogenjodid (0,8 g Base) in Wasser gelöst über eine Säule chloridbeladenen stark basischen Anionenaustauschers „Merck“ in das Chlorid verwandelt und diese Lösung mit einer

Lösung von 3,72 g Hg-II-azetat (6 Äquiv.) und 4,36 g ÄDTA in 1%iger Essigsäure vereinigt und auf dem Wasserbad 120' erwärmt.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlsg. f. 4 Äquiv.

ber.: 156,0 ml verbr.: 54,8 ml (= 1,5 Äquiv.).

C: 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin-hydrogenjodid wurde in Wasser gelöst, die Lösung alkalisch ausgeäthert, die Base nach Vertreiben des Äthers in wenig 2/n Salzsäure gelöst und gesättigte wäßrige Natriumbromidlösung zugefügt. Das 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin-hydrogenbromid kristallisierte in farblosen Nadeln vom FP. 237°.

Zu einer Lösung von 3,0 g Hg-II-azetat (6 Äquiv.) und 3,51 g ÄDTA in 1%iger Essigsäure wurde eine Lösung von 0,9 g 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin-hydrogenbromid (= 0,65 g Base) in 1%iger Essigsäure zugegeben und das Gemisch auf dem Wasserbad 120' erwärmt.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlsg. f. 4 Äquiv.

ber.: 125,8 ml verbr.: 44,1 ml (= 1,5 Äquiv.).

Zusammenstellung der Ergebnisse der Versuche A, B, C

Versuch	1-Methyl-hydrohydrastinin eingesetzt als	Erhitzungs- dauer	abgeschiedene Hg-Menge
A	Base	60'	1,2 Äquiv.
B	Hydrogenchlorid	120'	1,5 Äquiv.
C	Hydrogenbromid	120'	1,5 Äquiv.

Aufarbeitung der Reaktionslösungen A, B und C: Zur Abtrennung unveränderten Ausgangsmaterials wurde sodaalkalisch ausgeäthert und der Rückstand nach Abdestillieren des Äthers in wenig 2/n Salzsäure aufgenommen. Nach Zugabe von Natriumbromid kristallisierte 1-Methyl-1,2-dihydrohydrastinin-hydrogenbromid vom FP. 237°, Misch-FP. 237°.

Isolierung der Dehydrierungsprodukte erfolgte durch Sublimatfällung und Zerlegen der Fällung in Methanol wie oben beschrieben. Der Rückstand der Methanol-Lösung wurde in Wasser gelöst, mit Kaliumcyanidlösung versetzt und die entstandene Fällung in Äther geschüttelt. Aus der wäßrigen Lösung fiel nach Zusatz von Kaliumjodid ein amorpher Niederschlag aus, der aus wenig Methanol in feinen gelben Nadeln kristallisierte, die sich ab 275° zersetzten ohne zu schmelzen.

Die Ätherlösung, die das „Pseudoocyanid“ enthielt, wurde mit wenig 2/n Salzsäure geschüttelt. Nach Zugabe von Kaliumjodid zur salzsauren Lösung kristallisierte 1-Methylhydrastininjodid in hellgelben langen Nadeln. FP. 245—247° (Zers.) nach Trocknen über P₂O₅ i. V. bei 85°.

C₁₂H₁₄NO₂J (331,1) ber.: C 43,52 H 4,26
gef.: „ 43,50 „ 4,41

1-Methyl-Laudanosin (IV)

In eine ätherische Lösung von 17,2 g Methylmagnesiumjodid wurden nach und nach 9,3 g bei 85° über P₂O₅ getrocknetes 3,4-Dihydropapaverinjodmethylat eingetragen. Bei der Zugabe des Jodmethylats war ein leichtes Schäumen des Äthers, die Entwicklung von Gasblasen und Abscheidung eines gelben Bodensatzes zu beobachten. Der Ansatz wurde 5 Std. auf dem Wasserbad im Sieden gehalten, wobei der gelbe Bodensatz nicht verschwand. Nach Abkühlen wurde die ätherische Lösung vom Bodensatz getrennt, der Rückstand wiederholt mit Äther ausgezogen und die vereinigte Ätherlösungen mit Eis zersetzt. Nach Abtrennung der wäßrigen Phase wurde das 1-Methyl-Laudanosin dem Äther mit 2/n Salzsäure entzogen und die salzsaure Lösung ammoniakalisch ausgeäthert. Aus Äther farblose verfilzte Nadeln, FP. 102°. Ausbeute 1,2 g = 17% d. Th.

Durch „Nachgrignardieren“ des gelben Bodensatzes mit Methylmagnesiumjodid konnte die Ausbeute nicht erhöht werden.

$C_{22}H_{29}O_4N$ (371,4)	ber.: C 71,14	H 7,87
	gef.: „ 71,50	„ 7,58

Dehydrierung von 1-Methyl-Laudanosin mit Hg-II-ÄDTA

Eine Lösung von 1 g 1-Methyl-Laudanosin in 2%iger Essigsäure wurde mit einer Lösung von 3,43 g Hg-II-azetat (8 Äquiv.) und 4,01 g ÄDTA vereinigt und 60' auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 3' trat eine gelbgrüne Färbung auf, nach 5' trübte sich die Lösung, und nach 6' begann die Hg-Abscheidung. Nach 20' ging die anfangs grüngelbe Farbe der Lösung mehr in Gelb über. Während der Reaktion trat deutlich der Geruch nach Formaldehyd auf. Auf das Reaktionsgefäß gelegtes Filtrierpapier, das mit fuchsin-schwefeliger Säure und 2/n Schwefelsäure getränkt war, färbte sich violett.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlsg. für 4 Äquiv. ber.: 107,8 ml; verbr.: I: 161,8 ml (= 6 Äquiv.); II: 153,9 ml (= 5,7 Äquiv.).

Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte durch Sublimatfällung, Zerlegung der Fällung in Methanol mit Schwefelwasserstoff und Abdestillation des Methanols i. V. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und die Lösung sodaalkalisch ausgeäthert, um eventuell noch vorhandene tertiäre Base zu entfernen. Die Lösung gab mit Kaliumcyanid keine Fällung. Nach Ansäuern mit 2/n Salzsäure entstand bei Zusatz von Kaliumjodid sofort eine voluminöse weiße Fällung, die sich gut aus Wasser umkristallisieren ließ; farblose seidige Nadeln, FP. 198—199° (Zers.) nach Verfärbung ab 190°, löslich in heißem Wasser, mit Ammoniak keine, mit starkem Alkali weiße Fällung, die sich mit Äther ausschütteln läßt.

$C_{23}H_{30}O_4NJ$ (511,3)	ber.: C 54,02	H 5,91	O 12,52	N 2,74	J 24,82
$C_{45}H_{60}O_8N_2J_2$ (1010,7)	ber.: „ 53,48	„ 5,99	„ 12,66	„ 2,77	„ 25,08
	gef.: „ 53,82	„ 5,75	„ 12,79	„ 2,89	„ 24,85
	gef.: „ 53,77	„ 6,04			

Die Mutterlauge der Sublimatfällung roch aromatisch. Sie wurde sodaalkalisch ausgeäthert und der Äther zur Entfernung basischer Bestandteile mit 2/n Salzsäure ausgeschüttelt. Anschließend wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser versetzt, auf 60° erwärmt und unter Rühren und Durchleiten von CO_2 tropfenweise mit 1%iger Kaliumpermanganatlösung versetzt, bis die Violettfärbung längere Zeit bestehen blieb. Danach wurde der abgetrennte Braunstein mehrmals mit Wasser ausgekocht und die vereinigten Filtrate erst alkalisch und danach sauer ausgeäthert. Der Rückstand der sauren Ätherphase wurde in wenig 2/n Natronlauge gelöst, mit 2/n Salzsäure versetzt und die kristalline Fällung abgesaugt und getrocknet. FP. 178—179°, Misch-FP. mit Veratrumsäure: 179—180°.

6,7-Dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII)

20 g Veratromaldehyd und 8 g Nitromethan wurden in Alkohol gelöst, mit 1,5 Mol alkoholischer Kalilauge versetzt und nach 10 Min. in Salzsäure eingegossen. Beim Stehen über Nacht schied sich 3,4-Dimethoxy-*o*-nitrostyrol in gelben Kristallen ab, FP. 140° (Lit.⁵) 140°. Ausbeute 17 g = 68% d. Th.

Zu einer Suspension von 8,7 g Lithiumalanat in Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 16 g des Nitrostyrols in Tetrahydrofuran zugetropft und anschließend 90' auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wurde mit wenig Wasser zersetzt, der entstandene Niederschlag abgetrennt, die Lösung eingengt und der Rückstand in 2/n Salzsäure aufgenommen. Der abgetrennte Niederschlag wurde in salzsaurer Seignettesalzlösung gelöst und beide Lösungen zunächst sauer und danach alkalisch ausgeäthert. Die vereinigten alkalischen Ätherausschüttelungen ergaben etwa 10 g Homoveratrylamin (X).

20 g Homoveratrylamin wurden mit 7,5 g wasserfreier Ameisensäure 5 Stdn. auf 160° erhitzt, das Reaktionsprodukt in Toluol gelöst und nach allmählichem Eintragen von 130 g Diphosphorpentoxid 25 Min. in gelindem Sieden gehalten⁶⁾. Die übliche Aufarbeitung ergab ca. 11,5 g 6,7-Dimethoxy-N-methyl-3,4-dihydroisochinolin, das in Benzol gelöst und mit 20 g Methyljodid versetzt wurde. Nach Stehen über Nacht wurden der Überschuss an Methyljodid und das Benzol i. V. abdestilliert und der Rückstand aus Azeton und wenig Wasser umkristallisiert. 6,7-Dimethoxy-N-methyl-3,4-dihydroisochinolinium-jodid (IX): lange gelbe Nadeln, FP. 199° (Zers.) (Lit.⁶⁾ 202°).

5 g dieses Jodmethylates wurden mit amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch reduziert⁷⁾. Die anfangs gelbe Lösung war schon nach 10' wasserhell. Nach 5 Stdn. wurde aufgearbeitet. Aus Äther farblose Nadeln (VIII), nach Umkrist. aus Petroläther FP. 83° (Lit.⁸⁾ 83). Pikrat: gelbe Nadeln aus Abs. Alkohol, FP. 161—162° (Lit.⁸⁾ 159—160°).

Dehydrierung von 6,7-Dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (VIII) mit 8 Äquiv. Hg-II-ÄDTA

1 g 6,7-Dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (C₁₂H₁₇O₂N · 1/2 H₂O) wurde in 2%iger Essigsäure gelöst, zu einer Lösung von 5,89 g Hg-II-azetat und 6,89 g ÄDTA in 1%iger Essigsäure zugefügt und 90' auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 5' färbte sich die Lösung schwach gelb, nach 10' erfolgte leichte Trübung und beginnende Hg-Abscheidung. Nach 30' war die Lösung klar und hellgelb gefärbt.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlsg. für 2 Äquiv.

ber.: 92,5 ml; verbr.: 77,8 ml (= 1,7 Äquiv.).

Die Reaktionslösung wurde nach sodaalkalischem Ausäthern mit Essigsäure schwach angesäuert und mit Pikrinsäure versetzt. Pikrat FP. 170° aus Wasser, Misch-FP. mit authentischem 6,7-Dimethoxy-N-methyl-3,4-dihydroisochinolinium-pikrat (IX, x = Pikt.): keine Depression.

1,2-Dihydrohydrastinin (XI)

5 g Hydrastinchlorid wurden mit 40 g amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch⁷⁾ reduziert. Schon nach 5' war die anfangs gelbe Lösung entfärbt. Nach 2 Stdn. wurde aufgearbeitet. Aus Äther farblose Kristalle, FP. 60° (Lit.⁹⁾ 61—62°), die sich beim Stehen an der Luft nach einigen Tagen verfärbten. Ausbeute fast quantitativ.

1,2-Dihydrokotarnin (XIII)

5 g Kotarninchlorid wurden mit 40 g amalgamiertem Zink/Cadmium-Gemisch reduziert⁷⁾. Auch hier trat bereits nach 5' Entfärbung der anfangs gelben Lösung ein. Aus Petroläther farblose Nadeln, FP. 41°. Durch erneutes Umkristallisieren wurde der Schmelzpunkt nicht erhöht. Auch nach Chromatographie aus Petroläther/Methanol an neutralem Aluminiumoxyd „Woelm“ schmolzen alle Fraktionen bei 41°. Nach mehrtägigem Stehen hatte die Substanz den FP. 49°. (Lit.¹⁰⁾ 51°).

Dehydrierung von 1,2-Dihydrohydrastinin (XI) mit Hg-II-ÄDTA

Eine Lösung von 1 g Hydrohydrastinin in 2%iger Essigsäure wurde mit einer Lösung von 6,7 g Hg-II-azetat (8 Äquiv.) und 7,9 g ÄDTA in 1%iger Essigsäure vereinigt und 40' auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 5' färbte sich die Lösung gelblich, nach 6' trat schwache Trübung ein, und nach 10' begann die Hg-Abscheidung unter Intensivierung der Gelbfärbung.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlsg. für 2 Äquiv.

ber.: 107,1 ml; verbr.: 102,4 ml (= 1,9 Äquiv.).

⁹⁾ F. L. Pyman und F. G. P. Remfry, J. chem. Soc. (London) 101, 1601 (1912).

¹⁰⁾ J. Gadamer und G. v. d. Bruck, Arch. Pharmaz. 261, 117 (1923).

Die Reaktionslösung wurde stark alkalisch ausgeäthert und dem Äther die Base mit 2%iger Salzsäure entzogen. Die gelbe salzsaure Lösung, die eine stark blaue Fluoreszenz zeigte, wurde mit Pikrinsäure versetzt. Pikrat-FP. 173° aus Äthanol, Misch-FP. mit Hydrastinin-pikrat 173° (Lit.¹¹) 173°).

Dehydrierung von 1,2-Dihydrokotarnin (XIII) mit Hg-II-ÄDTA

Eine Lösung von 1 g Hydrokotarnin in 2%iger Essigsäure wurde mit einer Lösung von 5,8 g Hg-II-azetat (8 Äquiv.) und 6,8 g ÄDTA in 1%iger Essigsäure vereinigt und 40' auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung färbte sich nach kurzer Zeit gelb, nach 5' trat schwache Trübung ein, nach 6' begann die Hg-Abscheidung und die Gelbfärbung der Lösung wurde stärker.

Abgeschiedenes Hg: n/10 Jodlög. für 2 Äquiv.

ber.: 90,5 ml; verbr.: 89,5 ml.

Die Reaktionslösung wurde stark alkalisch ausgeäthert, und die Base dem Äther mit 2%iger Salzsäure entzogen. Die gelbe salzsaure Lösung, die intensiv fluoreszierte, wurde mit Pikrinsäure versetzt. Pikrat-FP. 143° aus Wasser, Misch-FP. mit Kotarnin-pikrat 143°, (Lit.¹²) 143°).

¹¹) H. Decker, Liebigs Ann. Chem. 395, 323 (1913).

¹²) H. Decker und P. Becker, Liebigs Ann. Chem. 395, 331 (1913).

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. Joachim Knabe, Inst. f. Pharmaz. Chem. u. Lebensm.-Chemie d. T. H. Braunschweig.

1801. R. Pohloudek-Fabini und D. Göckeritz

Synthese von 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazid und einigen 4-(4-Rhodanphenyl)-thiosemicarbazonen

I. Mitteilung: Über organische Rhodanverbindungen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Greifswald

(Eingegangen am 24. April 1959)

In 4-Stellung substituierte Thiosemicarbazide sind auf verschiedenen Wegen zugänglich. So kann z. B. 4-Phenylthiosemicarbazid (IV) vom Anilin ausgehend über Phenylldithiocarbaminat (I), Phenylisothiocyanat (II) oder N,N'-Bisphenyl-thioharnstoff (III) erhalten werden¹).

In den letzten Jahren hat *Tišler* mehrere in 4-Stellung substituierte Thiosemicarbazide, und zwar 4-Phenylthiosemicarbazid (Fp. 140°)²), 4-(4-Tolyl)-thiosemicarbazid (Fp. 138°)³), 4-(4-Bromphenyl)-thiosemicarbazid (Fp. 185—87°)⁴) und 4-(4-Chlorphenyl)-thiosemicarbazid (Fp. 187—88°)⁵) hergestellt und auf ihre Eignung als Reagentien zur Charakterisierung von Aldehyden und Ketonen überprüft. Er fand, daß vor allem das 4-(4-Bromphenyl)-thiosemicarbazid gut geeignet

¹) *Houben-Weyl*, Methoden der Organischen Chemie, IV. Aufl., Stuttgart 1955, Band IX, 867—915.

²) *M. Tišler*, Z. analyt. Chem. 149, 164 (1956).

³) *M. Tišler*, Z. analyt. Chem. 150, 345 (1956).

⁴) *M. Tišler*, Z. analyt. Chem. 151, 187 (1956).

⁵) *M. Perpar* und *M. Tišler*, Z. analyt. Chem. 155, 186 (1957).