

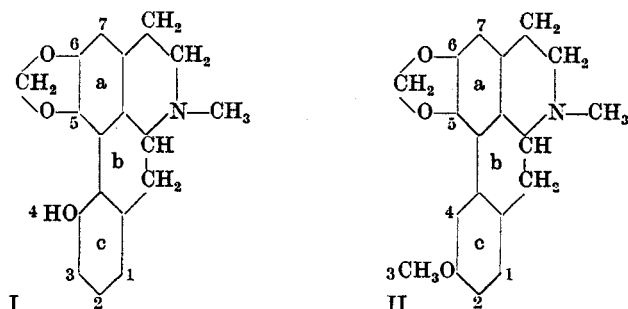
Synthese von 1-Pukatein-methyläther

von George Barger und Emil Schlittler.

(4. II. 32.)

I. Theoretischer Teil.

Von *Aston*¹⁾ sind aus der Rinde des Pukateabaumes (*Laurelia Novae Zelandiae*) drei Alkaloide isoliert worden, die er Pukatein, Laurelin und Laurepukin nannte. *Barger* und *Girardet*²⁾ haben für Pukatein (I) und für Laurelin (II) folgende Formeln vorgeschlagen.



Dass es sich bei Pukatein und Laurelin um Aporphin-alkaloide handelt, wurde vermutet, weil der Pukateabaum den Monimiaceen angehört, die verwandt sind mit den aporphin-alkaloidhaltigen Lauraceen³⁾; durch Abbau beider Alkaloide wurde dies sichergestellt.

Im Verhalten beim *Hofmann*'schen Abbau zeigten beide Alkaloide sehr grosse Ähnlichkeit mit den in ihrer Struktur eindeutig bestimmten Aporphin-Alkaloiden. Oxydation mit Salpetersäure nach *Warnat*⁴⁾ lieferte eine 1,2,3,4-Benzol-tetracarbonsäure, deren Methyl-ester mit dem Mellophansäure-methylester aus Glaucin keine Schmelzpunktsdepression ergab⁵⁾.

Auf diese Weise war die Zugehörigkeit der beiden Alkaloide zur Gruppe des Aporphins einwandfrei festgestellt; in bezug auf die Substituenten in dem partiell-hydrierten Phenanthrenring waren die Autoren mehr auf Vermutungen angewiesen. Wenn sie für Pukatein und Laurelin obige Konstitutionsformeln aufstellten, sind sie von folgenden Gesichtspunkten ausgegangen:

¹⁾ Soc. **97**, 1381 (1910).

²⁾ Helv. **14**, 481 ff. (1931).

³⁾ *Barger* und *Silberschmidt*, Soc. **1928**, 2919.

⁴⁾ B. **58**, 2768 (1925); B. **61**, 322 (1928).

⁵⁾ *Barger* und *Girardet*, Helv. **14**, 499 (1931).

Der positive Ausfall der *Pellagri-Reaktion*¹⁾ für das Pukatein verlangt eine freie Stellung in para zu der phenolischen Hydroxylgruppe, folglich kann diese nicht im Kern a) (vgl. obige Formel), sondern nur im Kern c) in 1- oder 4-Stellung sein. Durch Oxydation von Pukatein-methyläther mit alkalischem Permanganat erhielt *Girardet* o-Methoxy-phthalsäure; entstammt diese dem unteren Benzolkern c), so ist dies wiederum ein Beweis, dass die Methoxylgruppe im Pukatein-methyläther in Stellung 1 oder 4 sein muss.

Hätten wir die Methylendioxygruppe in 2,3-Stellung, so müssten wir bei der Abspaltung sämtlicher Äthergruppen eine Pyrogallol-Eisen(III)chloridreaktion erhalten und nicht die tatsächlich beobachtete Brenzcatechinfärbung. Daraus folgt, dass die phenolische Hydroxylgruppe in Kern c) und die Methylendioxygruppe in Kern a) sitzt.

Was die letztere betrifft, ist noch zwischen 5,6- und 6,7-Stellung zu entscheiden, jedoch wird Substitution in 6,7-Stellung nur in einem einzigen Falle vermutet²⁾, so dass es gerechtfertigt erschien, wenn man vorderhand Substitution in 5,6-Stellung annahm. Das synthetisierte 4-Methoxy-6,7-methylendioxy-phenanthren³⁾ war nicht identisch mit dem Abbauprodukt des natürlichen Alkaloides, Substitution in 1,6,7 konnte mit ziemlicher Sicherheit ausser Betracht gelassen werden.

Substitution durch eine Methoxylgruppe in 1 ist bei keinem Aporphin-Alkaloid bekannt und es erschien durchaus angezeigt, zuerst die Synthese von 4-Methoxy-5,6-methylendioxy-aporphin zu unternehmen, dessen 1-Form sich identisch erweisen sollte mit dem O-Methyläther des natürlichen Pukateins. Diese vielleicht stark auf Analogieschlüssen und Ähnlichkeiten beruhende Strukturhypothese ist jedoch durch die Identität der synthetischen und der natürlichen Produkte exakt bewiesen worden.

Für die Synthese standen mehrere Wege offen. Eine Möglichkeit beruht auf folgender Beobachtung von *Hope* und *Robinson*⁴⁾: Cotarnin und die zugehörigen Pseudobasen können sich mit Derivaten von o-Nitrotoluol zu o'-Nitrobenzyl-isochinolininen kondensieren. Nach Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe kann dann nach *Pschorr*⁵⁾ ein Aporphinderivat erhalten werden, wenn die 8-Stellung des Isochinolinringes frei ist. Auf diesem Wege haben *Gadamer*, *Oberlin* und *Schoeler*⁶⁾ die Muttersubstanz dieser Gruppe, das Aporphin selbst, dargestellt (III).

¹⁾ *Gadamer*, Arch. Pharm. **249**, 509 (1911).

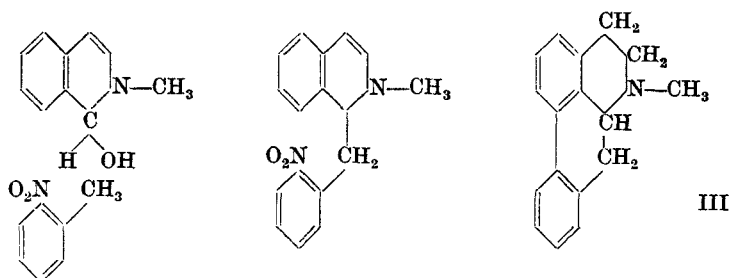
²⁾ *Kitasato*, Acta Phytochimica **3**, part. 2.

³⁾ *Girardet*, Helv. **14**, 514 (1931).

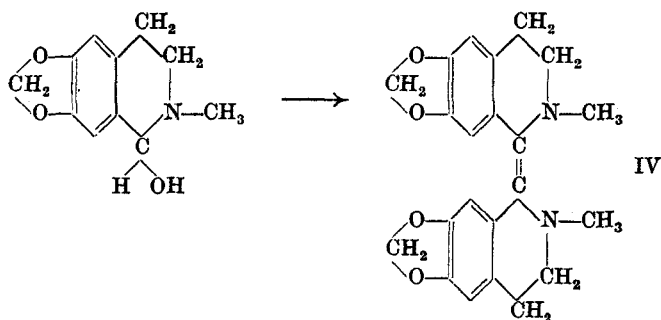
⁴⁾ Soc. **99**, 2114 (1911).

⁵⁾ B. **29**, 496 (1896).

⁶⁾ Arch. Pharm. **263**, 81 (1925).



Diese Methode ist von *Robinson*¹⁾ zur Synthese von iso-Apomorphin-dimethyläther verwendet worden. Sie kam jedoch für uns nicht in Frage, da *Robinson* und *Robinson*²⁾ schon 1914 feststellten, dass Basen vom Hydrastinin-Typus (wohl infolge sterischer Hinderung) nicht mit Derivaten von o-Nitrotoluol reagieren, sondern unter dem Einfluss von Natrium-äthylat eine Autokondensation, wahrscheinlich zu einem Di-anhydro-di-hydrastinin, erleiden (IV).

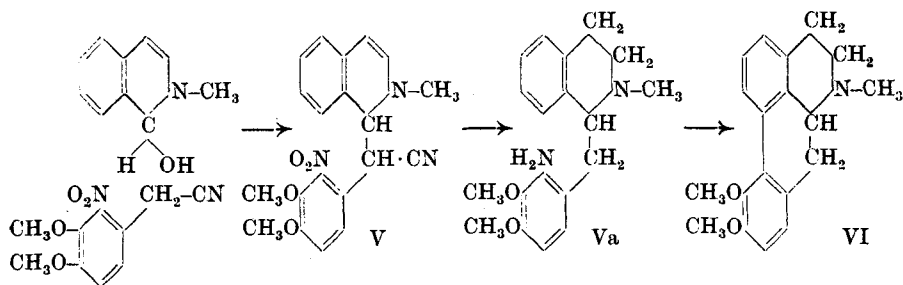


Ein zweiter, ähnlicher Weg wurde von *Pschorr* und *Avenarius*³⁾ bei ihrer Synthese des Apomorphin-dimethyläthers eingeschlagen. Nach diesen Autoren soll durch Kondensation der Pseudobase von N-Methylisochinolin mit 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzylcyanid das Nitril (V) entstehen. Durch Erhitzen dieses Nitrils mit konz. Salzsäure soll die Nitrilgruppe verseift und Kohlendioxyd abgespalten werden. Zugabe von Zinn zu diesem Reaktionsgemisch soll dann weiter die Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe und die Reduktion des Dihydro-isochinolins zu einem Tetrahydro-isochinolin zur Folge haben. Das resultierende 1(2'-Amino-3',4'-dimethoxybenzyl)-N-methyl-tetrahydro-isochinolin (Va) kann durch *Pschorr*'schen Ringschluss in Apomorphin-dimethyläther übergeführt werden (VI).

¹⁾ Soc. 1926, 1987.

²⁾ Soc. 1914, 1456; Soc. 1926, 1988.

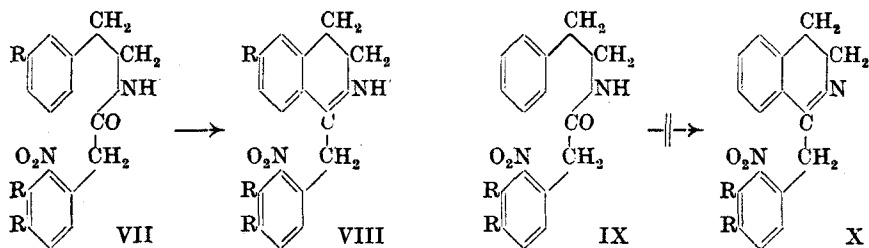
³⁾ B. 62, 321 (1929).



Später haben *Gulland* und *Virden*¹⁾ diese Synthese nicht wiederholen können.

Der dritte Weg, den auch wir beschritten haben, wurde recht oft zur Synthese zahlreicher Isochinolin- und Aporphin-Derivate beschritten. Nach der ursprünglich von *Bischler* und *Napierski*²⁾ gefundenen Isochinolinsynthese wird aus einem Säureamid (XI) unter Anwendung von Entwässerungsmitteln, wie Phosphorverbindungen, das Isochinolinderivat (XII) erhalten, von dem man schliesslich mit Hilfe des *Pschorr*'schen Ringschlusses zu einem Phenanthrenderivat (XV) gelangt. Als Kondensationsmittel dienen Phosphorpentoxyd (*Bischler*, *Pictet*, *Spaeth*), Phosphorpentachlorid (*Haworth*, *Gulland*) und Phosphoroxychlorid (*Kondo*, E. P. 348956).

Kürzlich haben *Kondo* und *Ishiwata*³⁾ gezeigt, dass bei einem Säureamid, das eine 2'-Nitrogruppe enthält, nur Isochinolinschluss eintritt, wenn in Stellung 6 ein Substituent steht — so lässt sich VII zu VIII, nicht aber IX zu X kondensieren:

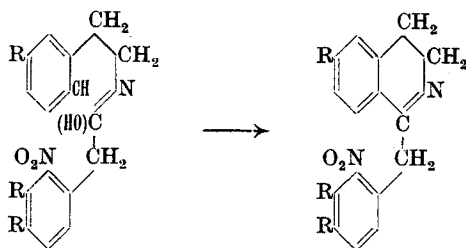


Im Falle der Kondensation von VII zu VIII ist die grössere Reaktionsfähigkeit des ringschliessenden Wasserstoff-Atoms durch den para-ständigen Substituenten bedingt; schreiben wir das substituierte Amid in seiner enolischen Form, so ist der Reaktionsmechanismus klar ersichtlich:

¹⁾ Soc. 1929, 1794.

²⁾ B. 26, 1903 (1893).

³⁾ B. 64, 1533 (1931).



Im Falle der Kondensation von IX zu X ist die Aktivität des ringschliessenden Wasserstoff-Atoms nicht vorhanden. Andererseits aber aktiviert die Nitrogruppe des Benzylrestes die in o-Stellung stehende Methylengruppe und es tritt Anhydrierung in einer anderen Richtung ein. *Kondo* und *Ishiwata* sind der Ansicht, dass in diesem Falle aus dem System $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ ein Körper der Konstitution $-\text{CH}=\text{C}=\text{N}-$ entsteht, jedoch ist die Existenz einer solchen Verbindung keineswegs erwiesen. *Kay* und *Pictet*¹⁾ fanden als erste bei dem Versuch der Synthese von Apomorphin-dimethyläther diese in anderer Richtung verlaufende Wasserabspaltung; sie haben die Formel $-\text{CH}=\text{C}=\text{N}-$ als möglich aufgestellt; doch erwähnen auch sie, dass dieselbe bei weitem nicht als erwiesen betrachtet werden dürfe.

Ohne an der Hypothese von *Kondo* irgendwelche Kritik zu üben, fragen wir uns, ob das Zustandekommen des Isochinolin-Ringschlusses nicht wenigstens in einem gewissen Masse vom Dehydratisierungsmittel abhängig ist. Tatsächlich ist es bemerkenswert, dass *Spaeth*²⁾ bei der Synthese des Apomorphin-dimethyläthers den Ringschluss durch Phosphorpentoxyd wenigstens in einer Ausbeute von 21% erreichen konnte, während *Gulland*, *Haworth* und *Viriden*³⁾ nach Behandlung des nämlichen Amides mit Phosphorpentachlorid keine basische Substanz isolieren konnten. Wir würden diese Frage nicht berühren, wenn wir nicht die sonderbare Tatsache gefunden hätten, dass bei der Synthese von Laurelin (siehe folgende Arbeit) der Ringschluss mit Phosphorpentachlorid vollständig versagt, dass jedoch bei der Synthese von Pukatein-methyläther für den Isochinolin-Ringschluss sowohl Phosphorpentoxyd als auch Phosphorpentachlorid verwendet werden können. Unserer Ansicht nach ist das Phosphorpentoxyd das allgemeiner verwendbare Kondensationsmittel.

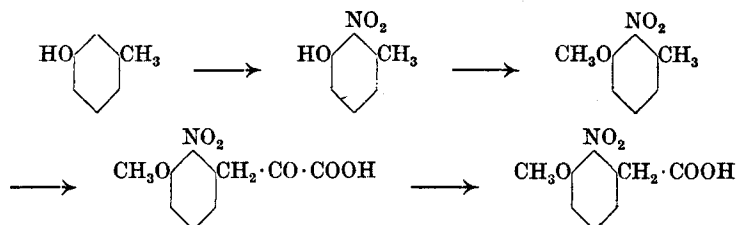
Als Ausgangsmaterial für die Synthese von Pukatein-methyläther benötigten wir Homopiperonylamin und 2-Nitro-3-methoxyphenylessigsäure.

¹⁾ Soc. 103, 950 (1913).

²⁾ B. 62, 329 (1929).

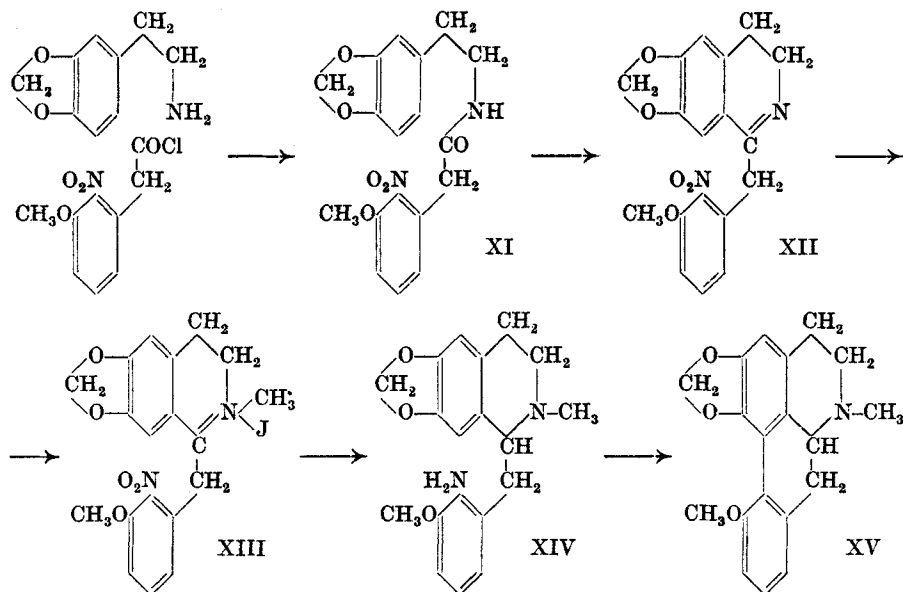
³⁾ Soc. 1929, 1666.

m-Oxybenzaldehyd wurde nitriert¹⁾ und der Methyläther des 2-Nitro-3-oxybenzaldehyds mit Hippursäure zu obigem Azlacton kondensiert. Da die Aufspaltung des Azlactons nach *Pschorr* mit wässrig-alkoholischer Salzsäure im Bombenrohr nur mit einer Ausbeute von 20% gelang, haben wir diesen Weg verlassen. 2-Nitro-3-methoxyphenylessigsäure wurde dann folgendermassen dargestellt²⁾:



m-Kresol wurde in Stellung 2 nitriert³⁾ und der Methyläther des 2-Nitro-m-kresols⁴⁾ mit Äthyl-oxalat zu 2-Nitro-3-methoxy-phenyl-brenztraubensäure kondensiert und diese mit Wasserstoffperoxyd zu 2-Nitro-3-methoxy-phenylessigsäure oxydiert⁵⁾.

Die Synthese von Pukatein-methyläther wurde dann nach folgendem Schema durchgeführt:



¹⁾ Rieche, B. **22**, 2348 (1889); Friedländer und Schreiber, B. **28**, 1385 (1895).

²⁾ Blaikie und Perkin, Soc. **125**, 310 (1924).

³⁾ Gibson, Soc. **123**, 1269 (1923).

⁴⁾ Haworth und Lapworth, Soc. **123**, 2986 (1923); Hodgson und Nixon, Soc. **1930**, 2168; Corbellini und Ravazzioni, Atti Accad. Linc. **13**, 132 (1931).

⁵⁾ Blaikie und Perkin, Soc. **125**, 310 (1924).

Aus Homopiperonylamin und 2-Nitro-3-methoxy-phenacetylchlorid erhielten wir das β -(3,4-Methylenedioxyphenyl)-äthyl-2'-nitro-3'-methoxy-phenacetamid (XI). Dieses erleidet sowohl beim Erhitzen in Toluol mit Phosphorpentoxyd (*Spaeth*), als auch beim Stehenlassen seiner Lösung in Chloroform mit Phosphorpentachlorid (*Haworth*) Ringschluss zu dem entsprechenden Isochinolinderivat (XII). Die letztgenannte Methode ist in diesem Falle einfacher und gestattet das Verarbeiten von grösseren Mengen. Der Isochinolinkörper (XII) wird im Bombenrohr mit überschüssigem Methyljodid methyliert und das Jodmethyolat (XIII) mit Zinkstaub und Salzsäure zu dem 2'-Amino-3'-methoxy-6,7-methylenedioxy-1-benzyl-2-methyl-tetrahydro-isochinolin reduziert (XIV). Diese Base selbst ist ein Öl, liefert aber ein krystallisiertes Dihydrochlorid. Dieses Dihydrochlorid wird in einer Mischung von Methylalkohol und 2-n. Schwefelsäure diazotiert und der Phenanthrenringschluss durch Erhitzen des Diazoniumsalzes in Methylalkohol erreicht (XV).

Wir halten diese Modifikation des *Pschorr*'schen Kupferpulververfahrens durch *Haworth* und *Gulland*¹⁾ für äusserst zweckmässig; wenn auch die Menge der phenolischen Nebenprodukte etwas grösser wird, sind doch die Ausbeuten an Aporphinkörpern erheblich höher als nach dem ursprünglichen Verfahren.

Der Pukatein-methyläther wurde als mässig lösliches Jodid isoliert, dessen Reinigung ziemlich leicht gelingt. Schon bei einer ganzen Reihe von Aporphinalkaloiden ist Weinsäure mit Erfolg zur Spaltung in die optischen Antipoden verwendet worden; wir haben auch zur Spaltung von Pukatein-methyläther d- und l-Weinsäure gebraucht und sind dabei zu einem l-Methyl-pukatein-d-tartrat und zu einem l-Methyl-pukatein gekommen, die sowohl in Drehwerten als auch in Schmelz- und Misch-Schmelzpunkten vollständig übereinstimmen mit den natürlichen Produkten.

Die Farbreaktionen des synthetischen Pukatein-methyläthers sind identisch mit denjenigen des natürlichen Alkaloides²⁾.

Experimenteller Teil.

A. Darstellung von Homopiperonylamin.

1. Piperonyl-acrylsäure³⁾.

235 g Piperonal und 350 g Malonsäure wurden in 700 cm³ Pyridinbasen unter Zusatz von 11 cm³ Piperidin auf dem Wasserbad während einer Stunde erwärmt. Nach Beendigung der Kohlendioxyd-Entwicklung wurde 5 Minuten über freier Flamme zum Sieden erhitzt und das Reaktionsgemisch in eine grosse Menge angesäuerten Wassers gegossen. Mikroskopische Krystalle aus 20-proz. Alkohol, Smp. 238°, Ausbeute 89%.

¹⁾ Soc. 1928, 581.

²⁾ *Barger* und *Girardet*, *Helv.* 14, 493 (1931).

³⁾ Soc. 125, 1693 (1924).

2. 3,4-Methylenedioxy-phenyl-propionsäure¹⁾.

Diese Säure wurde dargestellt durch Reduktion der Piperonyl-acrylsäure mit Natriumamalgam. Nadeln aus Ligroin, Smp. 84°, Ausbeute 75%.

3. 3,4-Methylenedioxy-phenyl-propionamid²⁾.

90 g obiger Propionsäure wurden in 310 cm³ Chloroform gelöst, mit 67 cm³ Thionylchlorid 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und hierauf in 890 cm³ konz. Ammoniak (d = 0,88), das 37 g festes Natriumhydroxyd enthielt, sorgfältig eingegossen. Das Chloroform wird durch Destillation entfernt, etwas Wasser zugefügt und sowie der gesamte Niederschlag in Lösung gegangen ist, von teerigen Rückständen abfiltriert. Beim Abkühlen scheidet sich das 3,4-Methylenedioxy-phenyl-propionamid krystallin aus. Nadelchen aus Benzol, Smp. 123°. Ausbeute 76%.

4. Homopiperonylamin³⁾.

Der *Hofmann'sche* Abbau zum Homopiperonylamin wurde durchgeführt mit der genau berechneten Menge Natrium-hypochlorit, nach Bedingungen, die von *Decker* genau ausgearbeitet worden sind. Beim Arbeiten mit kleinen Mengen gelingt die Operation leicht, beim Arbeiten mit 50 g und grösseren Quantitäten sinkt die Ausbeute infolge Bildung von Nebenprodukten erheblich. Beim Abbau von 50 g Propionamid erhielten wir eine durchschnittliche Ausbeute von 46%. Homopiperonylamin wurde gereinigt durch Destillation im Vakuum (Sdp. 11 mm 131°) oder durch Umkrystallisieren des Hydrochlorides aus absoluten Alkohol. Smp. 209°.

B. Darstellung von 2-Nitro-3-methoxy-phenyllessigsäure.

1. 1-Methyl-2-nitro-3-oxybenzol^{4) 5)}.

500 g m-Kresol wurden in Portionen von je 100 g in 370 cm³ rauchender Schwefelsäure (6—10% SO₃) gelöst und unter guter Eiskühlung langsam eine Mischung von 43 cm³ rauchender Salpetersäure (d = 1,5) und 100 cm³ rauchender Schwefelsäure (6—10% SO₃) eingetropft. Nach 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden je 150 cm³ Wasser zugefügt und mit überhitztem Wasserdampf von ungefähr 150° destilliert. Das 1-Methyl-2-nitro-3-oxybenzol geht als eine gelbe, butterartige Masse über, diese wird mit Äther ausgezogen, nach dem Trocknen des Äthers dieser abgedampft und das zurückbleibende Öl, das bei längerem Stehen krystallisierte, ohne weitere Reinigung für die nächste Operation verwendet. Ausbeute: 554 g.

Nach Untersuchungen von *Gibson*⁴⁾ wird bei der Nitrierung von m-Kresol nach diesem Verfahren nur das isomere 4-Nitro-m-kresol in geringer Menge gebildet, währenddem überhaupt kein 6-Nitro-m-kresol erhalten wird. Nach der Methylierung ist die Trennung des öligen 4-Nitro-3-methoxy-1-methylbenzols von dem festen 2-Nitro-3-methoxy-1-methylbenzol leicht möglich (vgl. auch *Gibson*).

2. 1-Methyl-2-nitro-3-methoxybenzol⁶⁾.

183 g 1-Methyl-2-nitro-3-oxybenzol wurden innig mit 245 g wasserfreiem Kaliumcarbonat vermischt, wobei unter starker Wärmeentwicklung Bildung des intensiv roten Kaliumsalzes eintritt.

Dieses Kaliumsalz wurde in 850 cm³ Xylol mit 150 cm³ Dimethylsulfat während 6—8 Stunden erhitzt, wobei öfters der feste Bodenkörper mit einem Glasstab zerstoßen

¹⁾ Soc. 91, 1079 (1907).

²⁾ Soc. 125, 1693 (1924).

³⁾ A. 395, 291 (1912).

⁴⁾ Soc. 123, 1269 (1923).

⁵⁾ Soc. 1928, 2341.

⁶⁾ *Haworth* und *Lapworth*, Soc. 123, 2986 (1923); *Hodgson* und *Nixon*, Soc. 1930, 2168; *Corbellini* und *Ravazzioni*, Atti Accad. Linc. 13, 132 (1931).

wurde. Nach 2 und nach 4 Stunden wurden nochmals je 30 cm³ Dimethylsulfat zugesetzt, nach 8 Stunden ist die rote Farbe vollständig verschwunden. Dann wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei zuerst das Xylol, dann eine kleine Menge nicht nitriertes m-Methylanisol und schliesslich der gewünschte Methyläther des 1-Methyl-2-nitro-3-oxybenzols überging. Zur Destillation ist immerhin eine ziemlich grosse Menge Dampf nötig, so betrug die überdestillierte Wassermenge für 320 g Substanz ca. 25 Liter. Der krystallinisch ausfallende Äther ist zur Weiterverarbeitung genügend rein. Aus Alkohol schwachgelbe, grosse hexagonale Platten, Smp. 54°.

3. 2-Nitro-3-methoxyphenyl-brenztraubensäure¹⁾.

24,3 g Kaliummetall wurden unter heissem Xylol geschüttelt, bis eine feinkörnige Verteilung eingetreten war, das Xylol durch Dekantation entfernt und das Kaliummetall zweimal mit absolutem Äther gewaschen. Dann wurden 750 cm³ absoluten Äthers zugegeben und eine Mischung von 35 cm³ absolutem Alkohol und 32 cm³ absolutem Äther derart zugefügt, dass der Äther nicht in allzu starkes Sieden geriet. Nach einer halben Stunde hatten sich im Rundkolben reichliche Mengen von Kaliumäthylat abgeschieden, worauf 91 g Äthyloxalat und nach gutem Kühlen 104 g des 2-Nitro-3-methoxytoluols, gelöst in möglichst wenig absolutem Äther, zugegeben wurden. Die Mischung wurde für 18 Stunden bei einer Temperatur von 38° gehalten, dann wurde zu dem ausgeschiedenen dunkelroten Kaliumsalz der 2-Nitro-3-methoxyphenyl-brenztraubensäure genügend Wasser zugegeben und die wässrige von der ätherischen Schicht im Scheidetrichter abgetrennt. Die tiefdunkelrote wässrige Lösung wurde zweimal mit Äther gewaschen und hierauf die Brenztraubensäure durch einen geringen Überschuss an Salzsäure ausgefällt. Die Substanz bildet ein rotes Öl, das sich beim Stehen im Eisschrank zu einem gelbbraunen Körper verfestigte. Die Säure wurde weiter nicht gereinigt.

4. 2-Nitro-3-methoxy-phenylessigsäure¹⁾.

Diese Säure wurde nach den Angaben von *Blaikie* und *Perkin* durch Oxydation obiger Brenztraubensäure mit Wasserstoffperoxyd dargestellt. Lange schwach gelbliche Nadeln aus W. Smp. 137°.

C. Synthese von l-Pukatein-methyläther.

1. β -(3,4-Methylendioxyphenyl)-äthyl-2'-nitro-3'-methoxy-phenacetamid (XI).

29,6 g 2-Nitro-3-methoxy-phenylessigsäure wurden in 150 cm³ Chloroform mit 93 cm³ Thionylchlorid versetzt und hierauf während 2 Stunden auf ca. 40° erwärmt. Nach beendeter Salzsäureentwicklung werden Chloroform und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Die letzten Reste von Thionylchlorid wurden durch eintägiges Stehen im Vakuumexsikkator über Kaliumhydroxyd beseitigt. Zu der mit Leitungswasser gekühlten Lösung von Homopiperonylamin (aus 30 g Chlorhydrat) in 400 cm³ Benzol wurde portionsweise das Säurechlorid der 2-Nitro-3-methoxy-phenylessigsäure gegeben. Nach halbstündigem Stehen wurde die entstandene Salzsäure durch Zufügen von 125 cm³ 1-n. Kaliumhydroxyd neutralisiert und das Amid, das in Benzol ziemlich löslich ist, durch Zusatz von weiteren 900 cm³ Benzol vollständig gelöst. Aus der getrockneten benzolischen Lösung fielen beim Einengen auf 700 cm³ 34 g

¹⁾ Soc. 125, 310 (1924).

ziemlich reinen Amides aus, durch Konzentration auf 250 cm³ konnten noch weitere 4 g gewonnen werden. Ausbeute 80%. Smp. 143° (aus Methylalkohol). Seidige, leicht verfilzende Nadelchen.

5,010 mg Subst. gaben 11,055 mg CO₂ und 2,28 mg H₂O

C ₁₈ H ₁₈ O ₅ N ₂	Ber. C 60,33	H 5,03%
	Gef. „ 60,20	„ 5,05%

2. 2'-Nitro-3'-methoxy-6,7-methylenedioxy-1-benzyl-3,4-dihydro-isochinolin (XII).

Je 5 g Amid wurden in einem 200 cm³ Destillierkolben in 50 cm³ Chloroform gelöst und unter Kühlung mit Leitungswasser je 6 g Phosphorpentachlorid zugegeben. Nachdem die zuerst etwas stürmische Reaktion sich gemildert hatte, wurde der Kolben verschlossen und unter öfterem Umschütteln ca. 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach zwei Tagen wurde Chloroform und Phosphoroxychlorid im Vakuum entfernt, der zurückbleibende gelbe Kuchen eine Stunde im Vakuum auf ca. 60° erhitzt und dann jeder Kolben mit 500—600 cm³ siedendem Wasser portionsweise extrahiert. Bis auf geringe Teermengen ging dabei alles in Lösung. Die Base wurde direkt aus der heissen Lösung mit Ammoniak abgeschieden, nach Stehen in Eis wurden am folgenden Tag 26 g rohe Isochinolinbase erhalten (aus 38 g Amid). Umkrystallisieren aus 95-proz. Alkohol, lange ganz schwach gelbliche Nadeln. Smp. 176° (zu einer roten Flüssigkeit). Ausbeute 65%.

4,896 mg Subst. gaben 11,400 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₂	Ber. C 63,53	H 4,71%
	Gef. „ 63,51	„ 4,69%

3. 2'-Nitro-3'-methoxy-6,7-methylenedioxy-1-benzyl-3,4-dihydro-isochinolinjodmethylat.

Je 3,8 g umkrystallisiertes Dihydro-isochinolinprodukt wurden im Bombenrohr mit 12 cm³ Methyljodid 20 Minuten auf 100° erhitzt. Der Inhalt mehrerer Bombenröhren wurde vereinigt und 24 Stunden lang im Soxhlet-Apparat mit absoluten Äther ausgezogen, dadurch wurden Spuren nicht methylierter Base und geringe Mengen teeriger Produkte entfernt. Smp. 237° u. Z. (aus Wasser).

4,291 mg Subst. gaben 7,485 mg CO₂ und 1,52 mg H₂O

C ₁₈ H ₁₆ O ₅ N ₂ J	Ber. C 47,30	H 3,94%
	Gef. „ 47,58	„ 3,93%

4. 2'-Amino-3'-methoxy-6,7-methylenedioxy-1-benzyl-2-methyl-tetrahydro-isochinolin (XIV).

15,8 g Jodmethylat wurden in 158 cm³ konz. Salzsäure und 158 cm³ Wasser auf dem Wasserbad erwärmt und innerhalb einer halben Stunde durch Zugabe von 47 g Zinkstaub reduziert. Die nur noch schwach gelbliche Lösung wurde wiederholt mit Äther aus-

gezogen, dann mit Kaliumhydroxyd stark alkalisch gemacht und die Aminobase in Äther aufgenommen. Nach einmaligem Ausziehen der ätherischen Lösung mit verdünnter Salzsäure und wieder Aufnehmen in Äther wird dieser nach gutem Trocknen abgedampft und das zurückbleibende braunrote Öl im Exsikkator von Feuchtigkeitsspuren befreit. Dann wurde es in Chloroform gelöst und trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet. Das in Chloroform vorerst lösliche Dihydrochlorid der Aminobase wurde mit Petroläther (60—80°) krystallinisch ausgefällt, der erhaltene grünschwarze Niederschlag wiederholt mit Aceton ausgekocht und schliesslich aus absoluten Alkohol-Petroläther umkrystallisiert. So erhält man das Dihydrochlorid mit nur noch ganz schwach grauer Farbe; es ist in Wasser beinahe unbegrenzt löslich. Smp. 238—241°. Ausbeute 61%.

4,321 mg Subst. gaben 8,96 mg CO₂ und 2,36 mg H₂O

23,78 mg Subst. gaben 18,01 mg AgCl

C₁₉H₂₄O₃N₂Cl₂ Ber. C 57,1 H 6,0 Cl 18,4%

Gef. „ 56,6 „ 6,1 „ 18,7%

5. Racem. Pukatein-methyläther (XV).

7,4 g umkrystallisiertes Aminodihydrochlorid wurden in 35 cm³ Methylalkohol und 35 cm³ 2-n. Schwefelsäure gelöst und mit der berechneten Menge einer kurz zuvor eingestellten 0,5-n. Natriumnitritlösung diazotiert. Die anfangs gelbe Lösung färbt sich schon bei den ersten Tropfen Nitrit rotbraun. Nach vollendeter Diazotierung wird 20 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, wobei unter Stickstoffentwicklung Ringschluss zum Phenanthrenderivat eintritt. Die tiefrotbraune Lösung wurde dann während ca. 30 Minuten mit 11 cm³ konz. Salzsäure und 5,5 g Zinkstaub reduziert. Beim Verdünnen der Lösung fielen beträchtliche Mengen eines braunen Harzes aus. Die Methyl-pukateinbase wurde zweimal in Äther aufgenommen und diesem schliesslich durch möglichst wenig 2-n. Salzsäure entzogen. Die salzsaure Lösung wird durch vorsichtigen Ammoniakzusatz beinahe neutralisiert und dann mit einem grossen Überschuss an konz. Kaliumjodidlösung versetzt. Das Pukatein-methyläther-hydrojodid fiel ölig aus. Die Mutterlauge wurde sorgfältig abgossen und der ölige Rückstand mit möglichst wenig absoluten Alkohol zerrieben, wobei bald Krystallisation eintrat. Auf diese Weise konnten 0,8 g Pukatein-methyläther-hydrojodid in ziemlich reiner Form erhalten werden. Das Hydrojodid ist in absoluten Alkohol immerhin beträchtlich löslich; durch Aufarbeiten der alkoholischen Mutterlaugen konnten noch ca. 0,5 g reines Hydrojodid gewonnen werden. Die Ausbeuten an Methyl-pukatein sind sehr gering, verglichen mit den Ausbeuten an Laurelin (siehe nachfolgende Arbeit) und infolge der leichten Löslichkeit der Salze ist jegliches Umkrystallisieren mit ziemlichen Verlusten verbunden.

6. l-Pukatein-methyläther.

Aus 0,8 g racem. Methyl-pukatein-hydrojodid wurde 0,57 g ölige Methyl-pukateinbase erhalten. Diese wurde in 5 cm³ absolutem Alkohol gelöst und zu der heissen Lösung eine heisse Lösung von 0,3 g d-Weinsäure in 7 cm³ absolutem Alkohol zugesetzt. Das nach einem Tag ausgeschiedene krystallinische l-Methyl-pukatein-d-monotartrat zeigte nach zweimaligem Umkrystallisieren aus 95-proz. Alkohol den Schmelzpunkt 232°, nat. Methyl-pukatein-d-tartrat besitzt den Schmelzpunkt 234°, Misch-Smp. 233°.

Synth. l-Methyl-pukatein-d-tartrat: (in 25-proz. Alkohol)
 $[\alpha] = -1,05^\circ$; $L = 1$, $c = 0,72$, $t = 20^\circ$; $[\alpha]_D = -146,0^\circ$

Nat. Methyl-pukatein-d-tartrat: (in 25-proz. Alkohol)
 $[\alpha] = -0,95^\circ$; $L = 1$, $c = 0,64$, $t = 20^\circ$ $[\alpha]_D = -149,1^\circ$

Die Angabe von *Barger* und *Girardet*, dass die Rotation von nat. Methyl-pukatein-d-tartrat -173° betrage, beruht auf einem Irrtum.

0,25 g umkrystallisiertes l-Methyl-pukatein-d-tartrat lieferten uns 0,15 g l-Methyl-pukateinbase. Diese kann aus Äther, Petrol-äther oder auch vorteilhaft aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert werden.

Synth. l-Methyl-pukatein: Smp. 136°
 Nat. Methyl-pukatein: Smp. 137° Misch.-Smp. 137°

4,530 mg Subst. gaben 12,275 mg CO₂ und 2,480 mg H₂O

C₁₃H₁₉O₃N Ber. C 73,80 H 6,14%
 Gef. „ 73,90 „ 6,08%

Synth. l-Methyl-pukatein: (in abs. Alkohol)
 $[\alpha] = -2,65^\circ$; $L = 1$, $c = 1,05$, $t = 20^\circ$; $[\alpha]_D = -252^\circ$

Nat. Methyl-pukatein: (in abs. Alkohol)
 $[\alpha] = -2,60^\circ$; $L = 1$, $c = 1,0$, $t = 20^\circ$; $[\alpha]_D = -260^\circ$

7. d-Methyl-pukatein.

Die Mutterlaugen der ursprünglichen Fällung mit d-Weinsäure und der ersten Krystallisation von l-Methyl-pukatein-d-tartrat wurden vereinigt und sehr stark eingengt; weitere Krystallisation trat nicht mehr ein. Die d-Base wurde dann in Äther aufgenommen und das nach Abdampfen des Äthers hinterbleibende Öl (0,248 g) in 1,7 cm³ heissem absolutem Alkohol gelöst und eine heisse Lösung von 0,13 g l-Weinsäure in 5,3 cm³ absolutem Alkohol zugegeben. Das bis zum folgenden Tag ausgefallene d-Methyl-pukatein-l-monotartrat zeigte nach einmaliger Umkrystallisation aus 95-proz. Alkohol den Smp. 225°.

$[\alpha] = +1,05^\circ$; $L = 1$, $c = 0,71$, $t = 20^\circ$; $[\alpha]_D = +147,5^\circ$
 (in 25-proz. Alkohol)

0,21 g umkrystallisiertes d-Methyl-pukatein-l-tartrat wurde in die ölige Base übergeführt, diese in absolutem Alkohol gelöst und

hierauf durch vorsichtigen Wasserzusatz krystallinisch ausgefällt. Smp. 136°.

$[\alpha] = +2,77^\circ$; $L = 1$, $c = 1,08$, $t = 20^\circ$; $[\alpha]_D = +256,4^\circ$
(in abs. Alkohol)

Sämtliche Schmelzpunkte dieser und der folgenden Arbeit sind unkorrigiert.

Wir sind der *Moray-Stiftung* der Universität Edinburgh für gewährte finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Die Mikroanalysen wurden teils durch Herrn Dr. *A. Schöller* (Berlin), teils durch Herrn Dr. *Hubert Roth* (Kaiser Wilhelm-Institut, Heidelberg) ausgeführt. Für ihre Arbeit sind wir beiden Herren zu Dank verpflichtet.

Medical Chemistry Dept. University of Edinburgh.

Synthese von l-Laurelin

von Emil Schlittler.

(4. II. 32.)

I. Theoretischer Teil.

Die Stellung der Substituenten im Laurelin wurde nach den gleichen Gesichtspunkten wie für das Pukatein abgeleitet (siehe vorstehende Arbeit). Die ziemlich enge Verwandtschaft der beiden Alkaloide liess *Barger* und *Girardet* sofort die Methylendioxygruppe dem Kern a) und die Methoxylgruppe dem Kern c) zuteilen. (Formel I und II vorstehender Arbeit.) Die Isolierung von m-Methoxyphthalsäure bei der Oxydation mit Permanganat¹⁾ zeigte eindeutig, dass die Methoxylgruppe sich nur in Stellung 2 oder 3 befinden könne. Eine Entscheidung der Frage ist in diesem Falle erheblich schwieriger, und Aporphin-Alkaloide können sowohl in 2,3-, als auch in 3,4-Stellung substituiert sein. Freilich hat *Girardet* auf Grund des Absorptionsspektrums von Laurelin²⁾ von Anfang an die Ansicht vertreten, dass es sich um Substitution in Stellung 3 handle.

Zur Synthese von Laurelin stand Homopiperonylamin von der Synthese des Pukatein-methyläthers zur Verfügung, ferner wurde dazu 2-Nitro-4-methoxy-phenylessigsäure benötigt³⁾. Diese Säure gewinnt man in ähnlicher Weise wie die 2-Nitro-3-methoxy-phenylessigsäure; es muss hier nur insofern ein Umweg gemacht werden, als p-Kresol unter gewöhnlichen Nitrierungsbedingungen in o-Stellung zur OH-Gruppe nitriert wird. Bei der Nitrierung des p-Kresyl-

¹⁾ *Barger* und *Girardet*, *Helv.* **14**, 500 (1931).

²⁾ *Soc.* **1931**, 2636.

³⁾ *Kermack*, *Perkin* und *Robinson*, *Soc.* **119**, 1630 (1921).