

287. R. Pschorr: Ueberführung des Papaverins in eine vom Phenanthren sich ableitende Isochinolinbase.

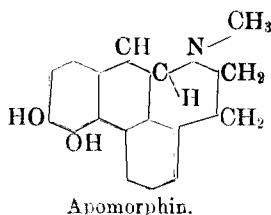
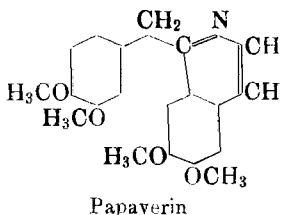
(Mitbearbeitet von M. Stählin und M. Silberbach.)

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.]

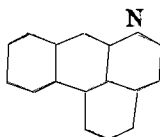
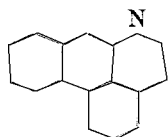
(Eingegangen am 14. April 1904.)

Die Natur des Papaverins als ein Isochinolinderivat ist durch die erfolgreichen Untersuchungen von Goldschmiedt über die Constitution dieses Alkaloides mit Sicherheit erwiesen.

Auf Grund des von Pschorr, Jäckel und Fecht durchgeführten Abbaues des Apomorphins wurde für diese Base eine Formel in Vorschlag gebracht, welche nahe Beziehungen zwischen der Constitution des Apomorphins und jener des Papaverins erkennen lässt:



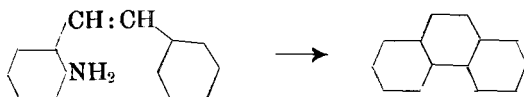
Der Unterschied, welcher zwischen den Ringsystemen der beiden Formeln besteht, beruht auf dem Uebergang des Dibenzylderivates in ein Phenanthrenderivat:



Es war daher der Gedanke naheliegend, die Umwandlung des Papaverins in ein Phenanthrenderivat experimentell durchzuführen, um von dem Verhalten der gebildeten Phenanthrenbase bekannter Zusammensetzung einen Rückschluss auf die Constitution des Apomorphins bezw. auch des Morphins ziehen zu können.

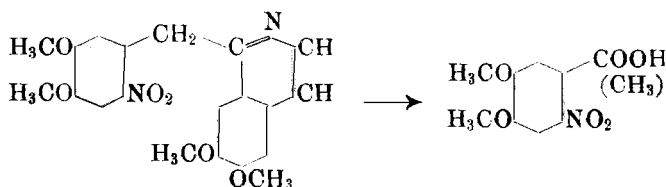
Für die Ausführung dieses Ueberganges kam allein die Phenanthrensynthese in Betracht, welche ich für die Darstellung des Phenanthrens selbst, sowie einer grösseren Anzahl von Methoxyverbindungen dieses Kohlenwasserstoffes wiederholt anwandte, und welche gleichzeitig den Constitutionsbeweis für das gebildete Product einschliesst. Diese Synthese beruht darauf, dass *c*-Aminostilbene über

ihre Diazoverbindungen in Phenanthren-derivate übergeführt werden können:



Die Vorbedingung für einen analogen Uebergang vom Papaverin zu einem Phenanthren-derivat war demnach die Gewinnung eines Amino- bzw. Nitro-Papaverins, bei welchem der Substituent sich ebenfalls in *ortho*-Stellung zur Kohlenstoffbrücke befand.

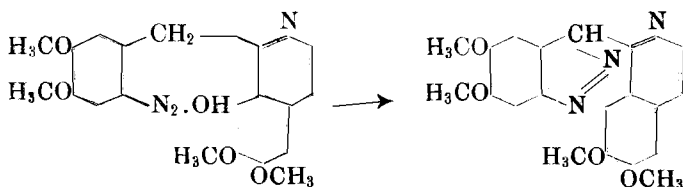
Ein Nitro-papaverin ist bereits von Hesse<sup>1)</sup> beschrieben, jedoch bezüglich der Constitution nicht weiter untersucht worden. Der Nachweis der *ortho*-Stellung der Nitrogruppe zur Kohlenstoffbrücke gelang mir sowohl durch Oxydation des Nitropapaverinjod-methylates, sowie durch Spaltung desselben mit Alkali. Erstere Reaction führte zur *symm.* Nitro-veratrum-säure (6-Nitro-3,4-dimethoxy-benzol-1-carbonsäure), die Spaltung mit Alkali lieferte, neben Dimethoxy-*N*-methylisochinolon, das 6-Nitro-3,4-dimethoxy-1-methylbenzol, sodass sich für das Nitropapaverin folgende Constitution ergibt:



Durch Reduction des Nitropapaverins lässt sich die entsprechende Aminoverbindung erhalten. Es gelang jedoch hier nicht, über die Diazoverbindung die gewünschte Kohlenstoffcondensation herbeizuführen. Bei der Diazotirung unter starkem Kühlen entsteht zwar eine Lösung, welche Diazoreactionen zeigt, jedoch bei längerem Stehen in der Kälte, rasch beim Erwärmen auf Zimmertemperatur ein sehr beständiges, gut krystallisirendes Product der Zusammensetzung  $C_{20}H_{19}N_3O_4$  (= freie Diazoverbindung weniger 1 Mol. Wasser) ausscheidet, aus welcher sich der Diazostickstoff unter keiner Bedingung mehr abspalten lässt. Vermuthlich ist diese Verbindung dadurch

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. Suppl. VIII, 292.

entstanden, dass nach erfolgter Diazotirung eine intramolekulare Anhydrisierung mit einem Wasserstoffatom des Methylene restes eintritt:



Diese Bildungsweise wird um so wahrscheinlicher, wenn man die hier in Frage kommende, in  $\alpha$ -Stellung zum Isochinolin-Stickstoff befindliche Methylengruppe mit dem  $\alpha$ -ständigen Methylene der Picoline vergleicht und deren Reactionsfähigkeit in Betracht zieht.

Auch das Behandeln der Diazolösung mit Kupferpulver blieb erfolglos.

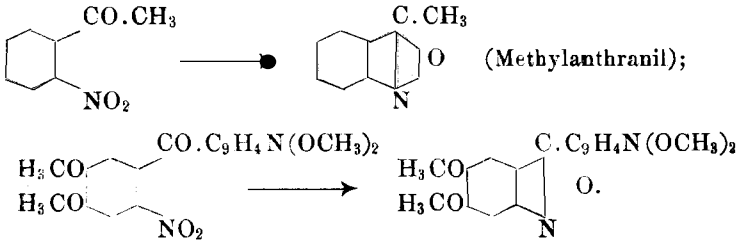
Da, wie oben erwähnt, das Jodmethylat des Nitropapaverins sich durch Alkali ziemlich glatt in Nitrohomobrenzcatechin und ein Isochinolonderivat zerlegen liess, wurde zum Zweck der Constitutionsaufklärung auch bei dem Diazopapaverinjodmethylat die gleiche Reaction versucht. Diese führte jedoch in diesem Falle lediglich zu einem Ersatz des Halogens durch Hydroxyl unter Bildung eines wasserlöslichen, gelbgefärbten Productes. Von einem weiteren Studium dieser Verbindung wurde abgesehen, da inzwischen von H. Decker und O. Klausner<sup>1)</sup> über ähnliche Reactionen der Papaverinumbasen berichtet wurde.

Um den unbeabsichtigten Verlauf der Diazotirung des Papaverinderivates zu verhindern und einer intramolekularen Anhydrisierung vorzubeugen, habe ich zunächst die störende Methylengruppe des Papaverins durch Carbonyl ersetzt und den Ringschluss zum Phenanthrenderivat durch Verarbeiten des Nitropapaveraldins versucht. Dieses liess sich sowohl durch Nitriren von Papaveraldin, wie durch Oxydation von Nitropapaverin erhalten. Aus letzterer Bildungsweise ergibt sich die geforderte  $o$ -Stellung der Nitrogruppe.

Durch Reduction des Nitropapaveraldins können zwei verschiedene Producte erhalten werden. In saurer Lösung bildete sich hauptsächlich eine Verbindung der Zusammensetzung  $C_{20}H_{18}N_2O_5$ , die sich somit vom Nitropapaveraldin durch einen Mindergehalt von zwei Atomen Sauerstoff, vom Aminopapaveraldin um einen solchen von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet. Die Verbindung zeigt weder die Reactionen eines Ketons, noch jene eines primären Amins, und es ist äusserst wahrscheinlich, dass die Reduction in analoger Weise verlaufen ist,

<sup>1)</sup> Diese Berichte 37, 520 {1904}.

wie sie von Bamberger<sup>1)</sup> bei der Bildung von Methylanthranil aus *o*-Nitroacetophenon beobachtet wurde:

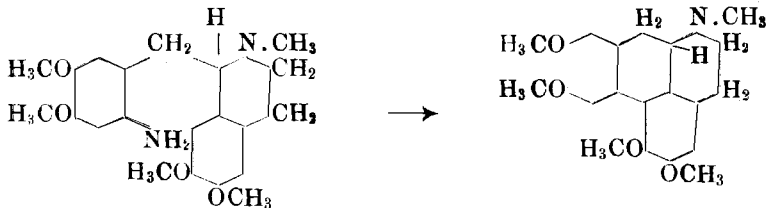


Erfolgt die Reduktion mit Schwefelammonium, so resultirt in normaler Weise aus der Nitroverbindung das Amino-papaveraldin, eine diazotirbare Base. Die Verarbeitung der Diazolösung führte jedoch auch hier nicht zum gewünschten Ziel. Beim Verkochen derselben entstand zwar unter Stickstoffentwicklung ein krystallisiertes, jedoch fast schwarz gefärbtes Product, dessen Reinigung auf keine Weise gelang.

Als auch diese Möglichkeit versagt hatte, gelang es schliesslich, die Bildung des Phenanthrenderivates beim Amino-tetrahydro-*N*-methylpapaverin durchzuführen.

Unterwirft man das Chlormethylat des Nitropapaverins der Einwirkung von Zinn und Salzsäure, so erfolgt gleichzeitig mit der Reduktion des Isochinolincomplexes die Bildung desamins aus der Nitroverbindung. Wird die schwefelsaure Lösung dieser Base nach dem Diazotiren mit Kupferpulver in der Kälte behandelt, so wird nach Beenden der Stickstoffentwicklung durch Alkali eine nicht krystallisierende Base gefällt, die ein gut krystallisierendes Jodmethylat der erwarteten Zusammensetzung liefert.

Die Bildungsweise des Phenanthrenderivates sei durch folgende Formulierung erläutert:



Legt man der nicht hydrirten, vom Papaverin selbst sich ableitenden Phenanthrenbase den Namen Phenanthrenopapaverin

<sup>1)</sup> Diese Berichte 36, 1611 [1903].

bei, so lässt sich die erhaltene hydrirte Verbindung als Phenanthreno-*N*-methyltetrahydropapaverin bezeichnen.

Die Umwandlung der Diazoverbindung in das Phenanthrenderivat ist mit erheblichen Verlusten verbunden, sodass die Beschaffung grösserer Mengen des Materials längere Zeit in Anspruch nehmen wird. Ueber eine eingehende, weitere Bearbeitung der Phenanthrenbase hoffe ich später berichten zu können.

Die Reduction zum Aminomethyltetrahydropapaverin gelingt, wie dies auch von anderen ähnlichen Fällen bekannt ist, am besten bei Verwendung des Chlormethylates. Um die umständliche Umwandlung des Jodmethylates in die Chlorverbindung nach dem bisher üblichen Verfahren durch Schütteln mit Chlorsilber zu vermeiden, habe ich die von Ullmann<sup>1)</sup> angewandte Methode benutzt, welche in bequemer Weise die Darstellung des Chlormethylates gestattet. Dieselbe beruht darauf, dass das sich leicht bildende additionelle Product aus tertiärer Base und Dimethylsulfat mit der concentrirten, wässrigen Lösung eines in Wasser leicht löslichen Chlorides, z. B. Kaliumchlorid, in Umsetzung gebracht wird, wobei das Chlormethylat der Base in fast quantitativer Ausbeute sich ausscheidet.

### Experimentelles.

#### Nitro-papaverin.

Unter Abänderung der Vorschrift von Hesse<sup>2)</sup> wurde zur Darstellung von Nitropapaverin in folgender Weise verfahren: 50 g Papaverin werden ganz allmählich in kleinen Portionen und unter beständigem Rühren mittels der Turbine in 375 ccm concentrirter Salpetersäure bei 0° bis —5° eingetragen. Die nach beendeter Reaction erhaltene, klare Lösung giesst man ebenfalls unter kräftigem Rühren in reichliche Menge Eiswasser und gewinnt dabei sofort ein gleichmässig vertheiltes, krystallinisches, schwach gelbliches Product, das sich rasch absetzt. Dieses salpetersaure Salz wird von der Mutterlauge getrennt, mit Wasser gewaschen, mit verdünntem Ammoniak innig verrieben und schliesslich mit diesem auf dem Wasserbade erwärmt, bis die ganze Masse in die freie Base übergeführt ist, die eine hellgraue, krystallinische, stark voluminöse Masse darstellt. Das so erhaltene Product ist nach gründlichem Waschen mit Wasser und Alkohol genügend rein für weitere Bearbeitung. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Ein völlig reines Präparat kann durch Lösen in 3 Theilen Chloroform und Fällen mittels Aether oder durch Umkrystallisiren

<sup>1)</sup> Diese Berichte 33, 2473 [1900].

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. Suppl. VIII, 292.

aus Essigester erhalten werden. Das Nitropapaverin gewinnt man in letzterem Falle in farblosen, langen Nadeln vom Schmp. 186—187° (corr.), die sich am Licht rasch gelb färben. Dieselben lösen sich in ca 100—110 Th. siedendem Alkohol, ca. 40 Th. Essigester, ca. 3 Th. Chloroform und ca. 10 Th. Xylol.

0.1855 g Sbst. (im Vacuum getr.): 0.4237 g CO<sub>2</sub>, 0.0866 g H<sub>2</sub>O. — 0.1854 g Sbst.: 11.5 ccm N (12°, 760 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 62.50, H 5.20, N 7.29.  
Gef. » 62.29, » 5.18, » 7.35.

Hesse gab den Schmp des Nitropapaverins bei 163° an. Diese Differenz dürfte auf die Verwendung weniger reinen Ausgangsmaterials zurückzuführen sein, indem auch bei Einhalten der Vorschrift von Hesse aus reinem Papaverin das Nitroderivat vom Schmp. 186—187° (corr.) erhalten wurde.

#### Nitropapaverin-jodmethylat.

Eine Lösung von 10 g Nitropapaverin in 30 ccm Chloroform, mit 4 ccm Jodmethyl 4 Stunden auf 100° im Rohr erhitzt, liefert beim Erkalten gelbgefärbte, derbe Prismen, die nach dem Umkrystallisiren aus 100 Th. heissem Wasser bei 225° (corr.) schmelzen und sich bei ca. 235° zersetzen.

0.2376 g Sbst. (im Vacuum getr.): 0.4144 g CO<sub>2</sub>, 0.0964 g H<sub>2</sub>O. — 0.2178 g Sbst.: 0.0978 g AgJ. — 0.2406 g Sbst.: 10.8 ccm N (17°, 759 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>J. Ber. C 47.94, H 4.37, N 5.32, J 24.14.  
Gef. » 47.56, » 4.50, » 5.20, » 24.26.

Das Nitropapaverin-brommethylat, durch Erhitzen der Chloroformlösung mit 25-procentigem, alkoholischem Brommethyl dargestellt und durch Concentriren der Lösung bis zur Krystallisation oder durch Fällen mit Aether isolirt, bildet, aus Alkohol umkrystallisirt, hellgelbe, glänzende Prismen, die sich bei ca. 210° dunkel färben und bei 227° (corr.) unter Zersetzung schmelzen.

0.2002 g Sbst. (im Vacuum getr.): 0.0791 g AgBr.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Br. Ber. Br 16.70. Gef. Br 16.83.

Das Chlormethylat ist in analoger Weise nicht erhältlich, dagegen lässt es sich leicht über das Methylsulfatmethylat gewinnen. Letzteres scheidet sich beim 12-stündigen Stehen einer Lösung von 10 g Nitropapaverin in 40 ccm Chloroform und 10 ccm Dimethylsulfat als hellgelbe Krystallkruste ab; eine quantitative Ausbeute wird durch Concentriren der Mutterlauge oder durch Fällen mit Aether erzielt. Durch Umkrystallisiren aus Wasser erhält man das Methylsulfatmethylat in hellgelben Prismen, welche bei 238° (corr.) unter Zersetzung schmelzen.

0.2024 g Sbst.: 0.0903 g BaSO<sub>4</sub>. — 0.1724 g Sbst.: 8.4 ccm N (18°, 753 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S. Ber. S 6.27, N 5.49.

Gef. » 6.12, » 5.57.

Die Bildung des Nitropapaverin-chlormethylates erfolgt, wenn man zur heissen Lösung von 10 g des quaternären Methylsulfates in 40 ccm Wasser 30 ccm einer kalt gesättigten Chlorkaliumlösung hinzufügt. Beim Erkalten krystallisirt das Chlormethylat in hellgelben, glänzenden Prismen in nahezu theoretischer Ausbeute aus. Nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol zeigt die Substanz den Schmp. 212° (corr.).

0.2006 g Sbst.: 0.0655 g AgCl.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl. Ber. Cl 8.17. Gef. Cl 8.08.

Wird die wässrige Lösung des Methylsulfates mit einer concentrirten Lösung eines Bromids oder Jodids (z. B. KBr, NaBr, NH<sub>4</sub>Br, NaJ, KJ u. dergl.) versetzt, so scheidet sich das oben beschriebene Brom- bzw. Jod-Methylat ab.

Für die später beschriebene Reduction der quaternären Verbindungen zum Aminotetrahydropapaverin eignet sich am besten das Chlormethylat.

#### Spaltung des Nitropapaverin-jodmethylates.

A. Durch Oxydation. Zur Suspension von 4 g Nitropapaverin in 120 ccm Wasser werden bei Wasserbadtemperatur 25 g Kaliumpermanganat, gelöst in 500 ccm Wasser, langsam zugegeben. Sobald Entfärbung eingetreten ist, was nach ca. 36 Stunden erfolgt, wird vom Braunstein abfiltrirt, das Filtrat angesäuert und wiederholt ausgeäthert. Den Aetherrückstand nimmt man in verdünnter Natronlauge auf, fällt mit verdünnter Schwefelsäure und erhält nach dem Umkrystallisiren des Niederschlages eine Säure, die in ihren Eigenschaften und ihrem Schmp. 188—191° (corr.) mit der 6-Nitroveratrumsäure übereinstimmt. Wird die methylalkoholische Lösung der durch Oxydation gewonnenen Säure mit gasförmiger Salzsäure gesättigt, so lässt sich nach 24-stündigem Stehen daraus ein Ester isoliren, der ebenfalls den Schmelzpunkt des 6-Nitroveratrumsäuremethylesters (143°) zeigt.

B. Spaltung durch Alkali. Versetzt man die Lösung von 10 g Nitropapaverinjodmethylat in 800—1000 ccm Wasser bei Siedehitze mit 12 ccm 33-procentiger Kalilauge, so tritt zunächst eine intensive Blaufärbung auf, die rasch über grün in gelb übergeht. Dabei beginnen sich schwachgelbe, glänzende Nadeln abzuschneiden, die nach weiterem 5 Minuten langem Kochen die ganze Flüssigkeit erfüllen. Nach dem Absaugen derselben und Concentriren der Mutterlauge auf

250 ccm können ebenfalls noch geringe Mengen der gleichen Substanz gewonnen werden. Die Ausbeute beträgt ca. 3.5 g = 80 pCt. der Theorie. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man helle Nadeln, welche die gleiche Zusammensetzung und den gleichen Schmp. 117° (corr. 118°), wie 6-Nitro-homoveratrol<sup>1)</sup> (1-Methyl-3.4-dimethoxy-6-nitrobenzol) besitzen.

0.1659 g Sbst.: 0.3336 g CO<sub>2</sub>, 0.0829 g H<sub>2</sub>O. — 0.1597 g Sbst.: 9.7 ccm N (19.5°, 770 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 54.82, H 5.58, N 7.11.

Gef. » 54.84, » 5.55, » 7.06.

Wird das concentrirte, alkalische Filtrat durch Zugabe von 50 ccm concentrirter Salzsäure angesäuert, und nach Abfiltriren der dabei ausfallenden bräunlichen Flocken nochmals mit 100 ccm concentrirter Salzsäure versetzt, so scheidet sich das Hydrochlorat des zweiten stickstoffhaltigen Spaltungstheiles als voluminöser Niederschlag in fast farblosen, seidglänzenden Nadeln ab, die, durch Lösen in wenig Wasser und Ausfällen mit concentrirter Salzsäure gereinigt und über Kali getrocknet, bei 186—187° (corr.) schmelzen. Die zugehörige freie Base, aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorats durch Alkalizusatz und Ausschütteln mit Aether-Chloroform gewonnen, stellt zunächst nach Verdampfen dieses Lösungsmittels ein bald krystallisirendes Oel dar und wird durch Umkrystallisiren aus wenig Benzol in farblosen, derben Prismen erhalten, welche bei 102° sintern und bei 107° schmelzen.

Der Bildungsweise, sowie dem analytischen Ergebniss nach liegt in dem stickstoffhaltigen Spaltungsproduct ein Dimethoxyisochinolon vor.

0.1682 g Sbst.: 0.4056 g CO<sub>2</sub>, 0.0903 g H<sub>2</sub>O. — 0.1682 g Sbst.: 9.2 ccm N (19°, 762 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 65.75, H 5.94, N 6.39.

Gef. » 65.77, » 5.95, » 6.30.

#### Amino-papaverin.

Giebt man zur Suspension von 3 g Nitropapaverin in 45 ccm Alkohol 10 ccm concentrirte Salzsäure, sodann 12 g Zinnchlorür, gelöst in 36 ccm concentrirter Salzsäure, hinzu, so steigt die Temperatur auf ca. 55°, während sich gleichzeitig fast die gesammte Substanzmenge löst. Völlige Lösung lässt sich durch kurzes Digeriren auf dem Wasserbade erzielen. Nach dem Verdünnen mit 150 ccm Wasser und Abkühlen wird mit Alkali übersättigt, der krystallinische Niederschlag abfiltrirt und aus Alkohol umkrystallisirt. Die Ausbeute beträgt ca.

<sup>1)</sup> Ann. Chim. Phys. 1898 [1], 544.



75 pCt. der Theorie. Das frisch dargestellte Aminopapaverin, feine, verfilzte Nadeln, zeigt den Schmp.  $116^{\circ}$  (vorheriges Sintern bei ca.  $105^{\circ}$ ) und enthält ein Molekül Krystallalkohol, den es theilweise schon bei gewöhnlicher Temperatur rasch verliert. Die durch längeres Trocknen über Schwefelsäure oder durch Erhitzen auf  $100^{\circ}$  erhaltene krystallalkoholfreie Substanz beginnt bei  $130^{\circ}$  zu sintern und schmilzt bei  $143^{\circ}$  (corr.).

0.4270 g Sbst.: Gewichtsverlust bei  $100^{\circ} = 0.0417$  g. — 0.7302 g Sbst.: desgl. 0.0708 g.

$C_{20}H_{22}N_2O_4 + C_2H_5.OH$ . Ber.  $C_2H_5.OH$  11.50. Gef.  $C_2H_5.OH$  9.76, 9.69.

0.1518 g Sbst. (bei  $100^{\circ}$  getr.): 0.3752 g  $CO_2$ , 0.0827 g  $H_2O$ . — 0.0956 g Sbst.: 6.38 ccm N ( $18^{\circ}$ , 760 mm).

$C_{20}H_{22}N_2O_4$ . Ber. C 67.79, H 6.21, N 7.90.

Gef. » 67.40, » 6.05, » 7.70.

Das Acetaminopapaverin, durch halbstündiges Erhitzen der Aminoverbindung mit 5 Th. Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade dargestellt, krystallisirt aus Benzol mit einem Molekül Krystallbenzol und zeigt dann den Schmp.  $125^{\circ}$ , während es getrocknet bei  $152^{\circ}$  (corr.) schmilzt.

0.7275 g Sbst.: Gewichtsverlust bei  $100^{\circ} = 0.1202$  g.

$C_{22}H_{24}N_2O_5 + C_6H_6$ . Ber.  $C_6H_6$  16.46. Gef.  $C_6H_6$  16.52.

0.1789 g Sbst. (bei  $100^{\circ}$  getr.): 0.4365 g  $CO_2$ , 0.0980 g  $H_2O$ .

$C_{22}H_{24}N_2O_5$ . Ber. C 66.66, H 6.06.

Gef. » 66.54, » 6.08.

### Diazo-papaverin.

2 g bei  $100^{\circ}$  getrocknetes Aminopapaverin, in 40 ccm  $2\frac{1}{2}$ -fach normaler Schwefelsäure gelöst werden durch Zugabe von 1.2 ccm fünf-fach normaler Nitritlösung in der Kälte diazotirt. Diese Lösung zeigt Diazoreaction. Schon bei dem Stehen in der Kälte, rasch beim Erwärmen auf gewöhnliche Temperatur, erfolgt, ohne dass eine Gasentwicklung eintritt, die Ausscheidung einer gelben, anfangs gallertartigen Masse, die sich beim Reiben in ein Gemenge haarfeiner, verfilzter, gelber Fäden verwandelt. Hieraus wird nach dem Abfiltriren die freie Base durch Ammoniakzusatz erhalten und durch Umkrystallisiren aus Alkohol in tafelförmigen, farblosen Krystallen vom Schmp.  $281^{\circ}$  (corr.) gewonnen. Die Ausbeute beträgt ca. 80 pCt. der Theorie. Die Verbindung ist in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, so in Alkohol bei andauerndem Kochen im Verhältniss ungefähr 1 : 180.

0.1950 g Sbst. (im Vacuum getr.): 0.4679 g  $CO_2$ , 0.0917 g  $H_2O$ . — 0.1646 g Sbst.: 16.5 ccm N ( $19^{\circ}$ , 766 mm).

$C_{20}H_{19}N_3O_4$ . Ber. C 65.75, H 5.20, N 11.50.

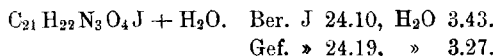
Gef. » 65.44, » 5.22, » 11.60.

Versetzt man die klare, frisch dargestellte und unter 0° abgekühlte Diazolösung mit Kupferpulver, so tritt Stickstoffentwicklung ein, während sich gleichzeitig die Flüssigkeit tiefroth zu färben beginnt. Aus dieser Lösung konnte nach dem Abfiltriren vom Kupferpulver durch Ammoniak ein kirschrothes amorphes Product gefällt werden, das jedoch keine weitere Reinigung oder Verarbeitung zuließ.

Das Jodmethylat des Diazopapaverins erhält man durch dreistündiges Erhitzen von 3 g Diazopapaverin mit 70 ccm Chloroform und 3 ccm Jodmethyl im Einschlussrohr auf 100°. Nach dem Concentriren der resultirenden Lösung scheidet sich das Jodmethylat in citronengelben Krystallen ab, die durch Umkrystallisiren aus Wasser (löslich ca. 1:15) gereinigt werden.

Die so gewonnenen, citronengelben, feinen Nadeln enthalten ein Molekül Krystallwasser, das sie im Vacuum erst beim Erhitzen abgeben. So getrocknet, beginnen sie bei 185° zu sintern und schmelzen unter Zersetzung allmählich gegen 198° (corr.).

0.2027 g Sbst. (lufttrocken): 0.0904 g AgJ. — 0.4610 g Sbst.: Gewichtsverlust im Vacuum bei 55° = 0.0151 g.



Das Methylsulfatmethylat bildet sich bei zwölfstündigem Stehen der Chloroformlösung von Diazopapaverin mit Dimethylsulfat und wird durch Fällen der erhaltenen Lösung mit Aether isolirt. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man die Verbindung in hellgelben, sternförmig gruppirten Nadeln, die bei 163° sintern und bei 168—169° (corr.) schmelzen.

0.2222 g Sbst.: 0.1030 g BaSO<sub>4</sub>.



Giebt man zur Lösung von 1 g des Methylsulfatmethylats in 20 ccm Wasser 5 ccm einer kalt gesättigten Jodkaliumlösung und erhitzt, bis eine klare Lösung eingetreten ist, so scheidet sich beim Abkühlen das oben beschriebene Jodmethylat aus, das durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt wird.

#### Einwirkung von Alkali auf Diazopapaverin-jodmethylat.

Giebt man zur Lösung von Diazopapaverinjodmethylat in 40 Th. Wasser 1.5 Th. 33-procentiger Kalilauge, so entsteht sofort ein orangegelber halogenfreier Niederschlag. Um die Reaction zu Ende zu führen, wird noch kurze Zeit erhitzt. Das Reactionsproduct, nach dem Abfiltriren aus Wasser umkrystallisirt, bildet orangegelbe Blättchen, die bei 170° (corr.) schmelzen. Die Ausbeute beträgt ca. 75 pCt. der Theorie.

0.1681 g Sbst.: 0.3890 g CO<sub>2</sub>, 0.0877 g H<sub>2</sub>O. — 0.1647 g Sbst.: 15 ccm N (19°, 764 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 63.48, H 5.79, N 10.58.  
Gef. » 63.11, » 5.80, » 10.50.

Mit Jodwasserstoff kann daraus das Jodmethylat wieder regeneriert werden.

### Nitro-papaveraldin.

Das Nitropapaveraldin lässt sich sowohl durch Nitrierung von Papaveraldin, wie durch Oxydation von Nitropapaverin erhalten.

#### I. Darstellung<sup>1)</sup> und Nitrierung von Papaveraldin.

In eine Lösung von 3.4 g Papaverin in 10 ccm Eisessig werden in kleinen Portionen im Verlauf ca. 1/2 Stunde 5 g Natriumbichromat eingetragen. Die abfiltrirte Reaktionsmasse löst sich fast völlig in Chloroform und hinterbleibt nach dem Verdunsten dieses Lösungsmittels krystallinisch. Durch Auflösen in Benzol und Fällen mit Petroläther wird das von Goldschmiedt<sup>1)</sup> beschriebene Papaveraldin vom Schmp. 210<sup>1</sup> in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Trägt man Papaveraldin in concentrirte Salpetersäure vom spec. Gewicht 1.4 ein und erhitzt zum gelinden Sieden, so wird zunächst eine dunkelbraune Lösung erhalten, die sodann wieder eine hellere Färbung annimmt. Auf Wasserzusatz fällt das salpetersaure Salz des Nitropapaveraldins als flockiger Niederschlag, aus welchem durch Ammoniak die freie Base gewonnen wird. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man dieselbe in gelblichen, haarfeinen Fäden, welche bei 199—200<sup>0</sup> (corr.) schmelzen.

#### II. Oxydation von Nitro-papaverin.

Eine Lösung von 12 g Nitropapaverin in 60 ccm Eisessig wird nach Zugabe von 20 g Natriumbichromat vorsichtig zum Sieden bis zum Beginn der Reaction erhitzt. Die Flüssigkeit bleibt alsdann zunächst im Sieden ohne äussere Wärmezufuhr; zum Schluss wird dieselbe zur Vollendung der Reaction noch 1/2 Stunde im Sieden gehalten. Beim Abkühlen erstarrt die Masse zu einem Krystallbrei; man verdünnt mit 50-procentiger Essigsäure und erhält nach dem Abfiltriren und Auswaschen mit verdünnter Essigsäure gelbliche, feine Nadeln, die zur Weiterverarbeitung genügend rein sind. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol bildet sich die oben erwähnte Form des Nitropapaveraldins; Umkrystallisiren aus Eisessig liefert glänzende, gelbliche Prismen vom Schmp. 199—200<sup>0</sup> (corr.).

<sup>1)</sup> Goldschmiedt, Monatsh. für Chem. 6, 956; 7, 485.

0.1843 g Sbst. (im Vacuum getr.): 0.4053 g CO<sub>2</sub>, 0.0770 g H<sub>2</sub>O. — 0.1865 g Sbst.: 11.3 ccm N (19°, 768 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 60.30, H 4.52, N 7.03.  
Gef. » 59.98, » 4.64, » 7.04.

### Reduction von Nitro-papaveraldin.

Die Reduction in saurer Lösung durch Zinnchlorür und Salzsäure verläuft folgendermaassen: Zur Suspension von 12 g fein gepulverter Nitroverbindung in 240 ccm Alkohol giebt man 240 ccm verdünnter Salzsäure hinzu, wodurch sich das Hydrochlorat des Nitro-papaveraldins als dicke, gelbe, breiige Masse bildet. Wird nach Zusatz einer Lösung von 60 g Zinnchlorür in 120 ccm concentrirter Salzsäure 1—2 Stunden erwärmt, so erhält man nach dem Abkühlen ein Zinndoppelsalz, das nach dem Abfiltriren — die Mutterlauge lässt sich wie unten angegeben weiter verarbeiten — durch Kalilauge unter Kühlung zerlegt wird. Die als bräunlicher Niederschlag erhaltene freie Base wird durch Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Aether oder durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt und aus letzterem Lösungsmittel in schwach gelben, feinen Nadeln, aus Benzol in Prismen erhalten, die unter vorherigem Sintern bei 235° bei 244—245° (corr.) schmelzen. Die Verbindung ist leicht löslich in Chloroform, ziemlich löslich in Benzol, sehr schwer löslich in heissem Alkohol (ca. 1 : 1000), Methylalkohol, Aceton, Essigester, unlöslich in Wasser oder Aether. Die Ausbeute beträgt ca. 40 pCt. der Theorie.

Das Verhalten der Verbindung — es ist in derselben weder eine Amino- noch eine Keto-Gruppe nachweisbar —, sowie die analytischen Resultate deuten darauf hin, dass ein dem Methylantranil analoges, inneres Anhydrid, den Complex  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ >\text{C} \quad \text{N} \end{array}$  enthaltend, der Formel C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> entstanden ist. Der Uebersicht halber soll dieses Product als Anthranilopapaverin bezeichnet werden.

0.1548 g Sbst.: 0.3723 g CO<sub>2</sub>, 0.0690 g H<sub>2</sub>O. — 0.1946 g Sbst.: 13.4 ccm N (24°, 758 mm).

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 65.57, H 4.92, N 7.65.  
Gef. » 65.59, » 4.95, » 7.70.

Bei dem Versuch, die Diazotirung des Anthranilopapaverins in concentrirter Schwefelsäure zu erzielen, bildete sich eine Sulfosäure, deren Darstellung in einfacherer Weise gelingt, wenn man die Substanz in die 20-fache Menge 50-procentiger Schwefelsäure einträgt und bis zur Lösung auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wird durch Alkalizusatz die Säure gelöst und aus der filtrirten, alkalischen Lösung durch Säuren als gallertartige Masse gefällt. Die Sulfosäure löst sich schwer in Methyl-

alkohol und krystallisirt hieraus erst nach starkem Einengen in Nadeln vom Schmp. 233°.

0.1432 g Sbst. (im Vacuum getr.): 8 ccm N (25°, 766 mm).

$C_{20}H_{18}N_2O_8S$ . Ber. N 6.28. Gef. N 6.28.

Die nach dem Abfiltriren des oben erwähnten Zinndoppelsalzes restirende alkoholische Mutterlauge enthält noch ein zweites Reductionsproduct, das sich als das dem Nitropapaveraldin entsprechende Amino-papaveraldin erwies. Zur Isolirung desselben verdünnt man die alkoholische Lösung mit Wasser, verjagt den Alkohol durch Erhitzen auf dem Wasserbade und übersättigt unter Kühlung mit Natronlauge. Der sich bildende Niederschlag wird mit Aether aufgenommen und hinterbleibt nach langsamem Eindunsten der getrockneten ätherischen Lösung in Form feiner, gelber Nadeln, welche nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 171—172° (corr.) schmelzen.

0.1085 g Sbst. (im Vacuum getr.): 0.2582 g  $CO_2$ , 0.0569 g  $H_2O$ . — 0.1166 g Sbst.: 7.8 ccm N (26°, 768 mm).

$C_{20}H_{20}N_2O_5$ . Ber. C 65.21, H 5.43, N 7.61.

Gef. » 64.90, » 5.82, » 7.50.

Das gleiche Amino-papaveraldin entsteht in sehr guter Ausbeute aus der Nitroverbindung durch Reduction mit Schwefelammonium.

Ein Gemenge von 10 g gepulvertem Nitropapaveraldin, 700 ccm Alkohol und 80 ccm concentrirtem Ammoniak wird am Rückflusskühler unter Einleiten von Schwefelwasserstoff zum Sieden erhitzt. Die gelbe Flüssigkeit färbt sich bald dunkel, und nach ca. 1/2 Stunde hat sich eine klare, dunkelolivgrüne Lösung gebildet. Nach 10-stündigem Erhitzen wird die Reactionsflüssigkeit bis auf ca. 150 ccm eingedampft und nach Abfiltriren von dem ausgeschiedenen Schwefel in Eiswasser gegossen, wobei sich das Amin in gelben Flocken ausscheidet.

Die Entfernung eventuell noch beigemengten Schwefels lässt sich durch Lösen des Productes in verdünnter Salzsäure und Ausfällen mit Ammoniak erzielen, wodurch die Base fast völlig rein als gelbes Pulver in einer Ausbeute von ca. 80 pCt. der Theorie erhalten wird.

Durch Umkrystallisiren aus 10—12 Theilen heissem Alkohol gewinnt man das Amin in hellgelben, beiderseitig zugespitzten Stäbchen vom Schmp. 171—172° (corr.).

0.1660 g Sbst.: 0.3959 g  $CO_2$ , 0.0839 g  $H_2O$ . — 0.1872 g Sbst.: 11.8 ccm N (16°, 770 mm).

$C_{20}H_{20}N_2O_5$ . Ber. C 65.21, H 5.43, N 7.61.

Gef. » 65.04, » 5.62, » 7.45.

In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist die Base leicht löslich und wird auch von heissem Wasser in geringer Menge

aufgenommen. Das Amin bildet zwei Reihen in Wasser leicht löslicher Salze; so erhält man in sehr verdünnten Säuren eine intensiv rothe Lösung, während mit concentrirteren Säuren eine helle, gelbgrüne Lösung entsteht. Ebenso lässt sich aus der gelbgrünen Lösung die rothgefärbte durch Wasserzusatz erhalten.

#### Diazotirung von Amino-papaveraldin.

Versetzt man die rothe Lösung von 2 g Base in 20 ccm Wasser und 5 ccm verdünnter Schwefelsäure mit 6 ccm *n*-Nitritlösung, so entsteht das schwefelsaure Salz der Diazoverbindung als orange gelber Krystallbrei. Derselbe wird abgesaugt und entweder durch Waschen mit Wasser, Alkohol, Aether oder durch vorsichtiges Umkrystallisiren aus Wasser von 60° gereinigt. Die Substanz bildet mikroskopische, in Haufen gelagerte Nadeln, färbt sich bei ca. 120° dunkel und schmilzt bei 225° (corr.) zu einer dunkelgrünen Flüssigkeit.

0.1812 g Sbst.: 13.8 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{20}H_{19}N_3O_9S$ . Ber. N 8.79. Gef. N 8.74.

Wurde die schwefelsaure Lösung der Diazoverbindung über 60° erwärmt, so erfolgte unter lebhafter Gasentwicklung die Ausscheidung feiner, verfilzter, fast schwarzer Nadeln, die sich aus Wasser unter Zusatz verdünnter Schwefelsäure umkrystallisiren liessen. Es gelang jedoch weder auf diese Weise, noch durch Behandeln mit Thierkohle, zu einem reineren Producte zu gelangen. Auch der Versuch, die dunkel gefärbte freie Base zu reinigen, war erfolglos.

#### Reduction des Nitropapaverin-chlormethylates.

10 g Nitropapaverin-chlormethylat, dessen Darstellung oben beschrieben wurde, löst man in einem sehr geräumigen Kolben in 200 ccm concentrirter Salzsäure und setzt unter Erwärmen auf dem Wasserbade und unter häufigem Umschütteln allmählich 40 g Zinn zu. Es erfolgt zunächst, während die Flüssigkeit stark schäumt, die Ausscheidung eines gelben Niederschlages, der bei fortschreitender Reduction wieder in Lösung geht. Sobald eine klare, grüne Lösung entstanden ist, werden nochmals 10 g Zinn zugegeben, und bei weiterem Erwärmen scheidet sich das farblose Zinndoppelsalz des Aminopapaverin-chlormethylates aus, das durch weiter fortgesetztes Erwärmen wieder gelöst wird. Nach ca. zwei Stunden ist die Reduction zum *N*-Methyltetrahydroaminopapaverin vollendet, und es krystallisirt bei 12—24-stündigem Stehen in viereckigen Täfelchen das farblose Zinndoppelsalz desselben aus, welches in wässriger Lösung mit Schwefelwasserstoff zerlegt wird. Es ist zweckmässig, aus der entzinneten Lösung den überschüssigen Schwefelwasserstoff durch Durchleiten von

Luft zu entfernen und vor dem Fällen der freien Base zur Vermeidung von Oxydation etwas Natriumsulfatlösung zuzusetzen. Unter diesen Bedingungen wird das Amin nahezu rein als farbloser Krystallbrei aus der sauren Lösung durch concentrirte Kaliumcarbonatlösung erhalten in einer Ausbeute von ca. 75 pCt. der Theorie. Die Substanz krystallisirt aus Essigester oder aus 10—12 Theilen Methylalkohol in dünnen, zu Sternchen vereinigten, glänzenden Nadeln, welche bei 145° (corr.) schmelzen. Dieselben sind in Chloroform sehr leicht löslich, sehr schwer in Aether und Ligroin, kaum löslich in Wasser. Das Hydrochlorat, Sulfat, Nitrat sind sehr leicht löslich in Wasser. Die schwach saure Lösung der Base giebt mit Eisenchlorid eine sehr beständige, intensive Blaufärbung; ammoniakalische Silberlösung wird durch die Verbindung schon in der Kälte reducirt.

0.1506 g Sbst.: 0.3735 g CO<sub>2</sub>, 0.1033 g H<sub>2</sub>O. — 0.1977 g Sbst.: 12.6 ccm N (21°, 771 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 67.74, H 7.53, N 7.53.

Gef. » 67.64, » 7.62, » 7.37.

Da, wie Amé Pictet und Athanasescu<sup>1)</sup> gezeigt haben, durch Reduction von Papaverinchlormethylat (*d* + *l*) Laudanosin entsteht, lässt sich obige Base auch als (*d* + *l*) Amino-laudanosin bezeichnen.

Wird weniger als die oben angegebene Menge concentrirter Salzsäure zur Reduction verwendet, so gelingt es nicht, das vor Vollendung der Reaction sich ausscheidende, oben erwähnte Zinndoppelsalz wieder in Lösung zu bringen. Aus diesem lässt sich — bei Verwendung der halben Menge Salzsäure in einer Ausbeute von ca. 60 pCt. der Theorie — eine Base vom Schmp. 125° gewinnen, wenn man die entzinnte, salzsaure Lösung mit grossem Ueberschuss von Kaliumcarbonat (ca.  $\frac{1}{3}$  des Gewichtes der Lösung) versetzt. Diese Verbindung ist dadurch charakterisirt, dass sie im Gegensatz zum Aminotetrahydromethylpapaverin in Wasser sehr leicht löslich ist und ein in überschüssiger Salzsäure schwer lösliches Hydrochlorat bildet. Letzteres ist zur Reinigung der Substanz sehr geeignet und wird erhalten, wenn man 5 g der Base in 25 ccm verdünnter Salzsäure durch Erwärmen löst. Beim Abkühlen scheidet sich das salzsaure Aminopapaverinchlormethylat in farblosen Tafeln ab, die nach dem Trocknen im Vacuum über Kali den Schmp. 200° (corr.) zeigen.

0.1305 g Sbst.: 0.2729 g CO<sub>2</sub>, 0.0692 g H<sub>2</sub>O. — 0.1738 g Sbst.: 8.9 ccm N (19°, 767 mm). — 0.1930 g Sbst.: 0.1254 g AgCl.

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. C 57.14, H 5.90, N 6.35, Cl 16.10.

Gef. » 57.03, » 5.89, » 5.94, » 16.07.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 33, 2346 [1900].

Durch Fällen der concentrirten, wässrigen Lösung des Hydrochlorats mit Kaliumcarbonat wird das Aminopapaverin-chlor-methylat abgeschieden und durch wiederholtes Umkrystallisiren aus wenig heissem Wasser in schwach gelblichen Nadeln vom Schmp.  $147^{\circ}$  (corr.) erhalten.

0.2054 g Subst.: 0.0723 g AgCl.

$C_{21}H_{25}N_2O_4Cl$ . Ber. Cl 8.78. Gef. Cl 8.66.

Natronlauge verwandelt diese Substanz sowie ihr Hydrochlorat in eine halogenfreie, ätherlösliche Verbindung, in deren Untersuchung nicht weiter eingetreten wurde.

#### Diazotirung von *N*-Methyl-tetrahydroaminopapaverin.

Giebt man zur hellgelben Lösung von 2 g Base in 20 ccm Wasser und 5 ccm verdünnter Schwefelsäure unter Kühlung 6 ccm norm. Nitrillösung, so resultirt eine klare, dunkelolivgrüne Lösung. Dieselbe wird mit 1 g trockenem Kupferpulver versetzt, wobei lebhaftere Stickstoffentwicklung eintritt. Sobald diese beendet und unzersetzte Diazoverbindung nicht mehr nachweisbar ist, wird abfiltrirt und zunächst das saure, dunkelrothe Filtrat zur Entfernung eines Farbstoffes mit Chloroform wiederholt durchgeschüttelt. Die hierdurch wesentlich heller gewordene Flüssigkeit versetzt man mit Ammoniak oder Natronlauge und nimmt die in halbfester Form ausgeschiedene Base mit Chloroform auf. Nach Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleiben 1.5 g eines zähen, rothbraunen Syrups. Derselbe konnte bisher in keiner Weise zur Krystallisation gebracht werden.

#### Jodmethylat des Phenanthreno-*N*-methyl-tetrahydro-papaverins.

Aus dem syrupösen Product lässt sich eine krystallisirte Verbindung erhalten, wenn man die Lösung desselben in wenig Alkohol mit Jodmethyl versetzt, die Flüssigkeit freiwillig verdunsten lässt und den Rückstand mit wenig warmem Aceton behandelt. Wurde reines Amin zur Diazotirung verwendet, so bilden sich hierbei bereits Krystallkrusten, im anderen Falle ist es nöthig, den syrupösen Rückstand wiederholt in Aceton zu lösen und die Lösung dem freiwilligen Verdunsten zu überlassen. Auch aus der Mutterlauge lassen sich auf diese Weise noch weitere krystallisirte Substanzmengen gewinnen, immerhin bleibt die Ausbeute sehr gering. Das einmal krystallisirte Jodmethylat kann aus Alkohol umkrystallisirt werden und löst sich darin mit zunehmender Reinheit erheblich schwerer. Nach ca. sechsmaligem Um-



krystallisiren aus Alkohol, theilweise unter Anwendung von Thierkohle, erhält man schwach gelb gefärbte Prismen, die bei 215° (corr.) schmelzen.

0.1308 g Sbst.: 0.2533 g CO<sub>2</sub>, 0.0716 g H<sub>2</sub>O. — 0.2237 g Sbst.: 5.2 ccm N (13°, 779 mm). — 0.1379 g Sbst.: 0.0646 g AgJ.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>J. Ber. C 53.12, H 5.65, N 2.82, J 25.55.

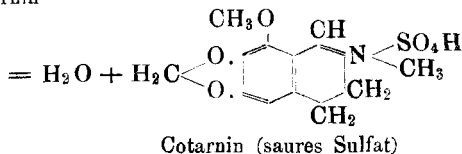
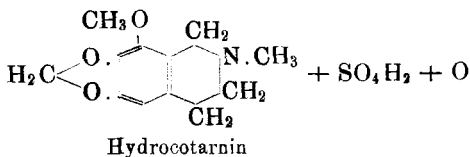
Gef. » 52.81, » 6.08, » 2.82, » 25.32.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

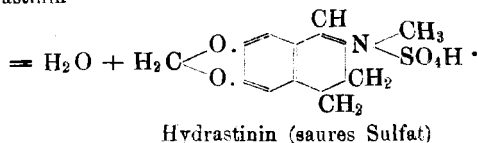
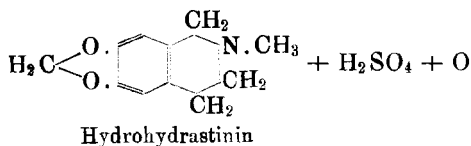
**288. Martin Freund und Heinrich Beck: Ueber das Verhalten des N-Methyl-tetrahydroisochinolins gegen Chromsäure.**

[Aus dem chem. Laboratorium des Physikalischen Vereins zu Frankfurt a. M.]  
(Eingegangen am 22. April 1904; mitgeth. in der Sitzung von Hrn. L. Spiegel.)

Wie Beckett und Wright<sup>1)</sup> gezeigt haben, lässt sich Hydrocotarnin mit Chromsäure in Cotarnin überführen. Diese Reaction ist auf Grund der später von Roser aufgeklärten Constitution jener Verbindungen folgendermaassen zu interpretiren:



M. Freund und W. Will<sup>2)</sup> wiesen gelegentlich nach, dass das dem Hydrocotarnin nahe verwandte Hydrastinin ganz analog reagirt:



<sup>1)</sup> Journ. chem. Soc. 28, 577 [1876].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 20, 2403 [1887].