

Nach Eindampfen des Äthers blieb ein Öl zurück, das zum größten Teil erstarrte. Die gebildeten Krystalle wurden abgesaugt und aus einem Gemisch von Chloroform und Petroleumäther umkrystallisiert. Sie stellten alsdann wohl ausgebildete, farblose Prismen vom Schmp. 56° dar.

Das Chlorhydrat dieser Base ist in verdünnter Salzsäure wenig, in Alkohol leicht löslich. Aus seiner alkoholischen Lösung scheidet es sich beim langsamen Zusatz von Äther in schönen, langen, farblosen Nadeln aus.

Das Pikrat wird durch Vermischen der warmen, alkoholischen Lösung des Chlorhydrats mit alkoholischer Pikrinsäure gewonnen. Beim Abkühlen krystallisiert das Salz in kleinen, gelben, wohl ausgebildeten Prismen vom Schmp. 182° aus.

Das Platinsalz ist in heißem Wasser sehr schwer löslich und krystallisiert daraus in kleinen, gelbroten Nadeln, die bei 215° schmelzen.

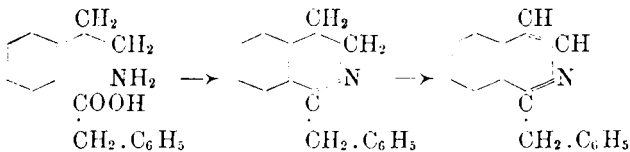
Diese Eigenschaften der Base und ihrer Salze stimmen mit denjenigen, die für das 1-Benzylisochinolin von Rügheimer, sowie von Decker und Pschorr angegeben worden sind, vollkommen überein.

Genf, 11. Mai 1909. Universitätslaboratorium.

## 290. Amé Pictet und Marie Finkelstein: Synthese des Laudanosins.

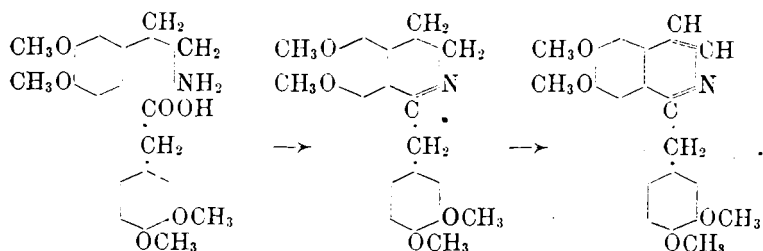
(Eingeg. am 15. Mai 1909; mitgeteilt in der Sitzung von Hrn. R. Pschorr.)

Die in der vorstehenden Abhandlung beschriebene Darstellungsmethode von Isochinolinderivaten schien geeignet zu sein, durch passende Erweiterung zur Synthese von Opiumalkaloiden anwendbar zu sein, und wir versuchten zuerst, mittels derselben zum Papaverin zu gelangen. Durch dieselbe Reihe von Reaktionen, die, von Phenyläthylamin und Phenyllessigsäure ausgehend, zum 1-Benzylisochinolin geführt hatte:



durfte man nämlich hoffen, aus 3,4-Dimethoxy-phenyläthylamin (Homoveratrylamin) und 3,4-Dimethoxy-phenyllessigsäure

(Homoveratrumsäure) das Papaverin (3.4.3'.4'-Tetramethoxy-1-benzylisochinolin) zu erhalten<sup>1)</sup>:



Vor den beiden zu dieser Synthese erforderlichen Ausgangskörpern war nur der eine, die Homoveratrumsäure, bekannt. Sie wurde bereits vor längerer Zeit von Tiemann und Matsumoto<sup>2)</sup> aus Eugenol dargestellt. Wir konnten sie leicht nach dieser Vorschrift bereiten und führten sie durch Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid über. Anders verhielt es sich mit dem zweiten Ausgangskörper, dem Homoveratrylamin. Die Gewinnung desselben bereitete uns ziemlich große Schwierigkeiten. Nach zahlreichen vergeblichen Versuchen, diese Base aus Methylvanillin und Nitromethan, Veratrylchlorid und Cyankalium,  $\omega$ -Chloräthylveratrol und Ammoniak usw. darzustellen, führte uns endlich folgender Weg zum Ziel:

1. Kondensation des Methylvanillins mit essigsaurem Natrium und Essigsäureanhydrid:



2. Reduktion der so erhaltenen Dimethylkaffeesäure zu Dimethylhydrokaffeesäure,  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{COOH}$ .

3. Überführung der Dimethylhydrokaffeesäure in ihr Amid,  
 $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{NH}_2$ ,

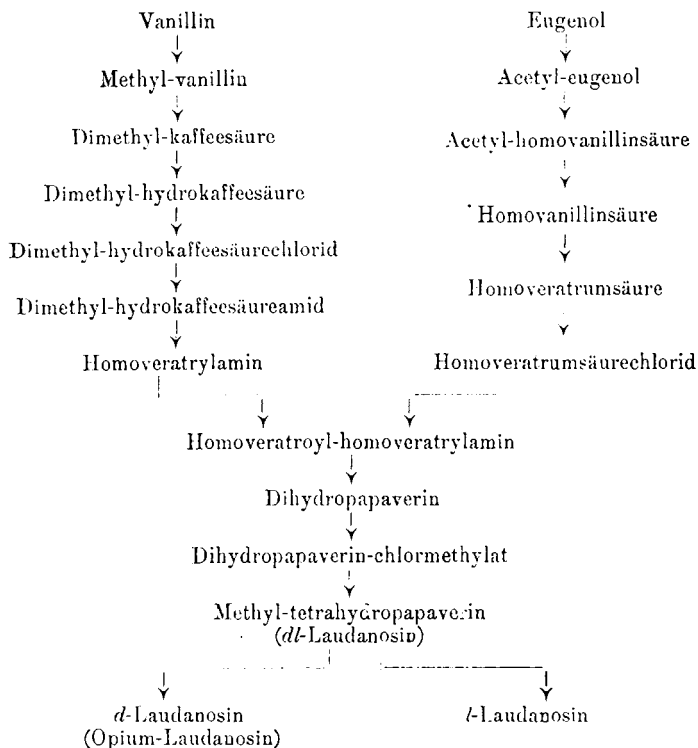
durch sukzessive Behandlung mit Phosphorpentachlorid und Ammoniak.

<sup>1)</sup> Von einem ganz ähnlichen Gedanken geleitet, haben vor kurzem W. Kopp und H. Decker (diese Berichte **42**, 1184 [1909]) eine Verbindung dargestellt, die ein Carboxylderivat des weiter unten beschriebenen Homoveratryl-homoveratrylamins ist, und wie letzteres durch passende Behandlung offenbar auch Dihydropapaverin liefern wird. Wir bedauern dieses Zusammentreffen der beiden Arbeiten, erlauben uns aber zu bemerken, daß der erste Teil der in der vorliegenden Abhandlung mitgeteilten Versuche (inklusive der Synthese des Dihydropapaverins) bereits am 6. Juli 1908 der Genfer Chemischen Gesellschaft vorgelegt worden ist (vergl. Chem.-Ztg. **32**, 746 und Archives des Sciences phys. et nat. **26**, 421).

<sup>2)</sup> Diese Berichte **11**, 143 [1878].







### Experimentelles.

#### Darstellung des Homoveratrylsäurechlorids.

Die Darstellung der Homoveratrylsäure aus Eugenol ist bereits von Tiemann ausgeführt worden. Da wir aber bei ihrer Wiederholung Gelegenheit hatten, einige Beobachtungen zu machen, die das Verfahren in manchen Punkten zu vereinfachen erlaubten, so wollen wir die Reihe der Operationen hier kurz zusammenstellen:

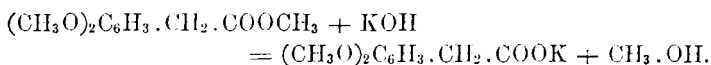
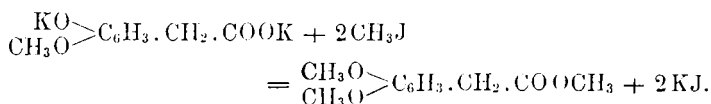
Acetyl-eugenol,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CO.O} \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array} > \text{C}_6\text{H}_3.\text{CH}_2.\text{CH}:\text{CH}_2$ . Gleiche Teile

Eugenol und Essigsäureanhydrid werden 3 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht und dann fraktioniert. Zur weiteren Verarbeitung wird die Fraktion 265—270° verwendet. 100 g Eugenol liefern 110 g Acetylderivat.

Homovanillinsäure,  $\begin{array}{c} \text{HO} \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array} > \text{C}_6\text{H}_3.\text{CH}_2.\text{COOH}$ . In eine geräumige Schale werden 15 ccm Acetyleneugenol mit 20 ccm Eisessig zusammengebracht. In das Gemisch läßt man aus einem Scheide-

trichter eine kalte Lösung von 50 g Kaliumpermanganat in 2 l Wasser eintropfen, unter fortwährendem Umrühren mittels einer Turbine. Das Permanganat wird augenblicklich entfärbt. Die Operation dauert 2—3 Stunden. Nach Abfiltrieren des Manganniederschlages wird die Lösung durch Eindampfen auf 200 ccm eingeeengt, und alsdann 10 g Kalihydrat in festen Stücken in die noch heiße Lösung auf einmal eingetragen. Dabei findet unter Aufkochen der Flüssigkeit Abspaltung der Acetylgruppe aus der gebildeten Acetylhomovanillinsäure statt. Dann wird noch bis zu ca. 100 ccm wieder eingedampft und konzentrierte Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion zugesetzt. Beim Erkalten scheidet sich die Homovanillinsäure in bräunlichen Nadeln ab, welche durch Umkrystallisieren aus wenig kochendem Wasser rein und farblos mit dem von Tiemann angegebenen Schmelzpunkt 142—143° erhalten werden.

Homoveratrumsäure,  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ . In einem auf das Wasserbad gestellten und mit Rückflußkühler versehenen Kolben werden 1 Mol.-Gew. gepulverte Homovanillinsäure und 2 Mol.-Gew. in Alkohol gelöstes Kali eingetragen. Es werden darauf 2 Mol.-Gew. Methyljodid durch den Kühler in kleinen Portionen zugesetzt und circa eine Stunde zum Kochen erwärmt. Dann wird in den Kolben, ohne Entfernen des abgesetzten Jodkaliums, etwas mehr als 1 Mol.-Gew. festes Kali eingetragen und wieder eine Stunde gekocht. Es erfolgen nach einander die beiden Reaktionen<sup>1)</sup>:



Die erkaltete alkoholische Lösung des homoveratrumsauren Kaliums wird dann vom ausgeschiedenen Kaliumjodid abfiltriert und zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Dabei scheidet sich die Homoveratrumsäure zuerst ölig ab, verwandelt sich aber bald in schöne, farblose Nadeln. Dieselben werden durch Umkrystallisieren aus kochendem Wasser gereinigt. Sie enthalten Krystallwasser und schmelzen bei 80°. Durch Liegen über Schwefelsäure werden sie in kurzer Zeit wasserfrei und zeigen dann den Schmelzpunkt 98°.

<sup>1)</sup> Die Methylierung der Homovanillinsäure kann auch in wäßriger Lösung mittels Dimethylsulfat ausgeführt werden. Die nachherige Verseifung des Esters dauert aber erheblich länger.

0.2627 g entwässerte Subst.: 0.5904 g CO<sub>2</sub>, 0.1514 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 61.23, H 6.12.

Gef. » 61.29, » 6.40.

Homoveratrumsäurechlorid, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CO.Cl. Entwässerte Homoveratrumsäure wird in trockenem Chloroform gelöst und in einem Destillierkolben mit der äquimolekularen Menge Phosphorpentachlorid versetzt. Die Reaktion erfolgt schon in der Kälte. Wir haben versucht, nach Verjagen des Chloroforms und des Phosphoroxychlorids, das Homoveratrumsäurechlorid im Vakuum zu destillieren. Es geht bei ca. 240° unter 25 mm Druck als eine hellgelbe Flüssigkeit über, die beim Erkalten nicht erstarrt. Es findet aber zugleich eine nicht unbedeutende Zersetzung statt, so daß wir uns für die folgenden Operationen begnügten, das Chloroform und das Phosphoroxychlorid im Vakuum abzudestillieren und das zurückbleibende Chlorid ohne weitere Reinigung zu verwenden.

#### Darstellung des Homoveratrylamins.

Dimethyl-kaffeesäure, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CH:CH.COOH. Diese Säure ist von Tiemann und Nagai<sup>1)</sup> sowie Tiemann und Will<sup>2)</sup> durch Methylieren von Kaffeesäure, Ferulasäure und Isoferulasäure, später von Perkin und Robinson<sup>3)</sup> durch Kondensation von Methylvanillin mit Essigsäure erhalten worden. Wir haben uns des letzteren Verfahrens bedient. 20 g Methylvanillin, 12 g geschmolzenes Natriumacetat und 30 g Essigsäureanhydrid werden 6 Stunden lang zum gelinden Sieden erhitzt; die erkaltete Masse wird mit Wasser behandelt und die Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Aus den vereinigten ätherischen Lösungen wird die Säure durch Schütteln mit Ammoniak, Fällen mit konzentrierter Säure und Umkrystallisieren aus heißem Wasser gewonnen. Schmp. 180°. Ausbeute 19 g.

Dimethyl-hydrokaffeesäure, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.COOH. Wir haben sie nach der Vorschrift von Tiemann und Nagai<sup>4)</sup> durch Reduktion der vorhergehenden Säure mit Natriumamalgam bereitet. 10 g Dimethylkaffeesäure werden in 80 ccm Wasser eingetragen und durch Zusatz von Natronlauge gelöst. Die Lösung wird auf dem Wasserbade erwärmt und allmählich unter Umschütteln mit 250 g 2-proz. Natriumamalgam versetzt. Dann wird die gebildete Hydrosäure durch Salzsäure gefällt, in Chloroform aufgelöst und durch Zusatz von Petroleumäther in weißen Nadeln wieder abgeschieden. Schmp. 96°. Ausbeute 6 g.

Dimethyl-hydrokaffeesäureamid, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CO.NH<sub>2</sub>. 5 g Dimethylhydrokaffeesäure werden in wenig Chloroform

<sup>1)</sup> Diese Berichte **11**, 651 [1878].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **14**, 959 [1881].

<sup>3)</sup> Journ. Chem. Soc. **91**, 1079 [1907]. <sup>4)</sup> Diese Berichte **11**, 653 [1878].

gelöst und mit 5 g Phosphorpentachlorid versetzt. Die Reaktion erfolgt in der Kälte. Dann werden Chloroform und Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und das zurückbleibende, flüssige Chlorid tropfenweise und unter kräftigem Schütteln in verdünnte, mit wenig Natronlauge versetzte Ammoniaklösung eingetragen. Das gebildete Amid scheidet sich dabei als eine krystallinische Masse aus. Es wird am besten durch Umkrystallisieren aus Benzol gereinigt und bildet kleine, farblose, flache Nadeln. Es ist leicht löslich in Chloroform, unlöslich in Petroleumäther und Wasser, wenig löslich in kaltem Benzol, und schmilzt bei 120—121°. Ausbeute 3 g.

0.1260 g Sbst.: 0.2912 g CO<sub>2</sub>, 0.0866 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. Ber. C 63.16, H 7.18.

Gef. » 63.03, » 7.64.

Homoveratrylamin, (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>. 2 g des Amids werden in eine Lösung von 16 g Brom und 22.5 g Kaliumhydrat in 450 ccm Wasser eingetragen und eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird die Lösung mit Eis abgekühlt und so lange mit festem Kali versetzt, bis das gebildete Amin sich als ein oben schwimmendes, dunkles Öl ausscheidet. Dasselbe wird in Äther aufgenommen und in das Chlorhydrat verwandelt. Dieses Salz bildet nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol kleine, zerfließliche Nadeln. Das entsprechende Chlorplatinat krystallisiert aus Wasser in orangefarbenen Nadeln, die sich bei 173—174° zersetzen.

Homoveratroyl-homoveratrylamin.

(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.NH.CO.CH<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

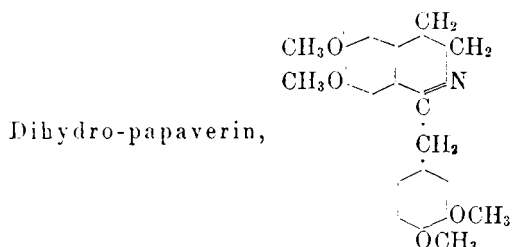
1.5 g Homoveratrylaminchlorhydrat werden in wenig kaltem Wasser gelöst, mit einem Überschuß von Kalilauge versetzt, und mit 2 g des oben beschriebenen Homoveratrumssäurechlorids längere Zeit kräftig durchgeschüttelt. Das sich anfangs ölig abscheidende Reaktionsprodukt verwandelt sich allmählich in eine feste, weiße Masse. Diese wird abfiltriert und durch Umkrystallisieren aus verdünnter Essigsäure oder aus einem Gemisch von Chloroform und Petroleumäther gereinigt. Man erhält so schöne, farblose Nadeln, die bei 124° schmelzen. Ausbeute 1.25 g. Die Verbindung ist unlöslich in Petroleumäther, ziemlich leicht löslich in warmem Wasser, sehr leicht löslich in Chloroform und Eisessig. In konzentrierter Salzsäure löst sie sich leicht und fällt durch Zusatz von Wasser unverändert aus. In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich in der Kälte farblos, die Lösung wird beim Erwärmen zuerst gelb und dann braun.

0.1320 g Sbst.: 0.3236 g CO<sub>2</sub>, 0.0868 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>. Ber. C 66.85, H 6.97.

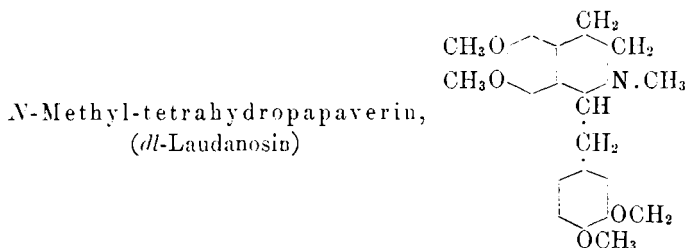
Gef. » 66.86, » 7.31.





1 Teil Homoveratroyl-homoveratrylamin wird in 10 Teilen Xylol gelöst und die Lösung  $\frac{1}{4}$  Stunde im Schwefelsäurebad mit 2 Teilen Phosphorpenoxyd gekocht. Die Kondensation verläuft ganz wie bei der einfacheren Verbindung (vergl. die vorhergehende Abhandlung). Die gebildete Base scheidet sich als Metaphosphat am Boden des Gefäßes ab, in Form einer gelben, halbflüssigen Substanz. Das davon abgegossene Xylol hinterläßt beim Abdampfen einen ganz unbedeutenden Rückstand. Der Phosphat-Niederschlag wird in Wasser aufgenommen, worin er sich vollständig löst, und die Lösung mit Natrou-lauge neutralisiert. Dabei fällt ein schweres, gelbliches Öl zu Boden, welches durch Äther extrahiert wird. Beim Eindampfen der mit festem Kali getrockneten ätherischen Lösung blieb die Base wieder ölig zurück und konnte bis jetzt nicht zum Krystallisieren gebracht werden. Sie ist in Wasser unlöslich, in Benzol und Äther mäßig löslich. Sie wird dagegen von Äthyl- und Methylalkohol, Eisessig und besonders Chloroform sehr leicht aufgenommen. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt sie dieselbe Farbenreaktion wie Papaverin: sie löst sich darin in der Kälte farblos, beim Erwärmen wird aber die Lösung tief violett.

Das so gewonnene Dihydropapaverin haben wir vorläufig nicht genauer untersucht, sondern sofort weiter verarbeitet. Über seine Eigenschaften und Salze, sowie über die analytischen Daten soll dem-nächst berichtet werden.



Dihydropapaverin wird in Methylalkohol gelöst und die Lösung im geschlossenen Rohr kurze Zeit mit überschüssigem Methyljodid im

Wasserbad erwärmt. Durch Abdampfen der Lösung bleibt alsdann das gebildete Jodmethylat als eine rotgelbe, firnißartige Masse zurück. Ohne weitere Reinigung wird dasselbe in warmem Wasser gelöst und mit frisch gefälltem Silberchlorid geschüttelt, wobei Umsetzung in Dihydropapaverin-chlormethylat in kurzer Zeit stattfindet. Darauf wird vom Jodsilber abfiltriert und die wäßrige Lösung zur Trockne eingedampft. Das gelbe, ebenfalls als Firniß zurückbleibende Chlormethylat wird in heißer, konzentrierter Salzsäure aufgenommen und die gelbe Lösung nach Zusatz von granuliertem Zinn bis zur vollständigen Entfärbung erwärmt. Dann wird vom ungelösten Zinn abgesehen, zur Entfernung der überschüssigen Salzsäure zur Trockne eingedampft, der Rückstand wieder in Wasser aufgenommen und mit Schwefelwasserstoff entzinn. Nach Abfiltrieren des Zinnsulfids wird die Lösung des Chlorhydrats stark eingeengt und mit Natronlauge versetzt. Dabei fällt eine Base in fast weißen Flocken aus. In diesem rohen Zustand schmilzt die über Schwefelsäure getrocknete Base bereits bei 108—109° (Schmelzpunkt des Methyltetrahydropapaverins 115°). Zur Reinigung wird sie am besten aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert. Sie scheidet sich daraus langsam in hübschen, seidenglänzenden Nadelchen ab. Schmelzpunkt nach der ersten Krystallisation 113°, nach der zweiten 115°, nach einer dritten 115°. Auch aus Petroleumäther kann die Substanz in schönen, langen Nadeln von demselben Schmelzpunkt erhalten werden.

Die so gereinigte Base, von welcher wir zwar bisher höchstens nur 0.2 g in den Händen hatten (aus ca. 3 g Homoveratroyl-homoveratrylamin in drei Operationen gewonnen), haben wir einem sorgfältigen Vergleich mit einer Probe *N*-Methyltetrahydropapaverin aus Papaverin unterzogen. Dabei konnten wir die vollständigste Übereinstimmung in den Eigenschaften der beiden Substanzen beobachten. Krystallinisches Aussehen, Verhalten gegen Lösungsmittel, Farbenreaktionen mit den Alkaloidreagenzien sind genau dieselben. Ein Gemisch annähernd gleicher Teile beider Basen schmilzt, wie jede für sich, glatt bei 115°. Übersättigte Lösungen einer jeden Base im wäßrigen Alkohol oder Petroleumäther werden durch ein Kryställchen der anderen Base sofort zum Krystallisieren gebracht.

Auch durch den Vergleich der Salze konnten wir die vorliegende Identität konstatieren. Die Pikrate bilden, aus Alkohol umkrystallisiert, schöne, breite, gelbe Tafeln; beide Salze, sowie ihr Gemisch schmelzen bei 175°. Die Goldsalze krystallisieren aus wäßrigem Alkohol in schönen, rotgelben Tafeln. Schmelzpunkt des Salzes aus Papaverin 164°. Schmelzpunkt des synthetischen Salzes 163°. Mischprobe 163°. Die anderen Salze sind weniger charakteristisch.

In der folgenden Tabelle sind die Hauptresultate unserer Vergleichung zusammengestellt:

	<i>N</i> -Methyltetrahydropapaverin aus Papaveria	Synthe- tisches <i>N</i> -Methyl- tetrahydro- papaverin	Misch- probe
Schmelzpunkt der Base	115°	115°	115°
Reine, konzentrierte Schwefelsäure	In der Kälte hellrosa Färbung. Dieselbe wird beim Erwärmen immer schwächer. Bei 100° ist sie ganz verschwunden, um bald darauf einem hellen, etwas grünlichen Grau Platz zu machen. Bei 130° findet ein Übergang ins Violette statt, welches allmählich dunkler wird	Identische Erscheinungen	—
Fröhdes Reagens	Rosaviolette Färbung, die an der Luft allmählich violett, dann braun wird	Ebenso	—
Mandelins Reagens	Violette Färbung, die bald in Granatrot und in Hellbraun übergeht	Ebenso	—
Lafons Reagens	Purpurrote, dann braunrote Färbung	Ebenso	—
Schmelzpunkt des Pikrats	175°	175°	175°
Schmelzpunkt des Chloraurats	164°	163°	163°

Aus dieser Identifizierung der beiden Basen ergibt sich die vollständige Synthese des *N*-Methyltetrahydropapaverins (*racem.* Laudanosin) und folglich auch, wie oben auseinandergesetzt, die des *d*-Laudanosins des Opiums.

Genf, Universitätslaboratorium, 11. Mai 1909.