

wie früher beschrieben. Erhalten wurden 0.7 g krystallisiertes Pikrat. Aldehydreaktion negativ, Schmp. 127—128°. Nach Umkrystallisieren aus wenig Alkohol blieb der Schmelzpunkt konstant und die Analyse bestätigte, daß das Pikrat der Phyllopyrrol-carbonsäure vorlag (gef. C 47.09, H 4.76).

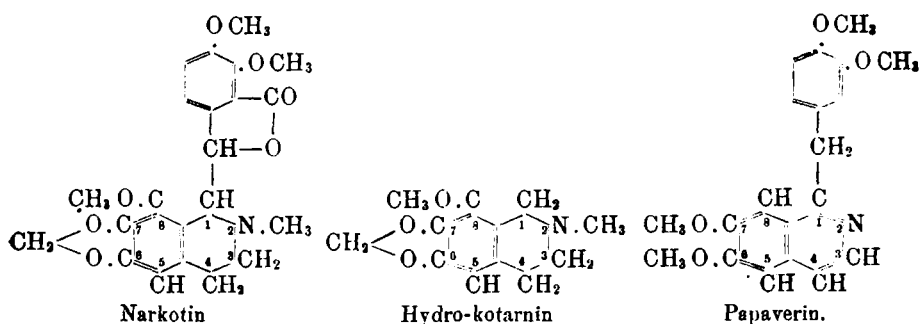
In der gleichen Weise läßt sich die von Fischer und Röse<sup>1)</sup> zuerst aus Hämin isolierte Isophonopyrrol-carbonsäure [Schmp. 142° (korr. 141°)] in Phyllopyrrol-carbonsäure überführen.

#### 49. Martin Freund und Karl Fleischer: Synthese hochmolekularer Derivate des Papaverins.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Frankfurt a. M.,  
Institut des Physikal. Vereins.]

(Eingegangen am 22. Februar 1915.)

Vor einiger Zeit haben wir gezeigt<sup>2)</sup>, daß das Narkotin ebenso wie das Hydro-kotarnin<sup>3)</sup> in Stellung 5 des Isochinolin-Restes ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom enthält, welches es befähigt, sowohl mit Opiansäure wie mit Formaldehyd eine Kondensation einzugehen.



Ein Blick auf die Formel des Papaverins lehrt, daß auch dieses Alkaloid in Stellung 5 des Isochinolin-Komplexes ein freies Wasserstoffatom besitzt.

Da im Narkotin wie auch im Hydro-kotarnin der Pyridin-Komplex tetrahydriert ist, im Papaverin dagegen nicht, so war es fraglich, ob dieses Alkaloid zur Kondensation befähigt sein würde. Dahinzielende Versuche haben ergeben, daß dies tatsächlich der Fall ist, und es ist

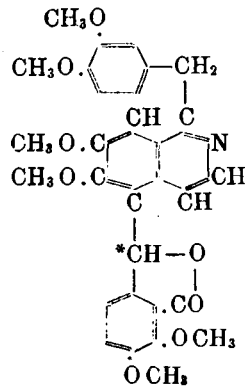
<sup>1)</sup> B. 47, 792 [1914].

<sup>2)</sup> B. 45, 1171 [1912].

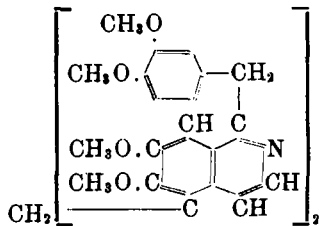
<sup>3)</sup> B. 45, 1183 [1912].

uns gelungen, Papaverin sowohl mit Opiansäure wie auch mit Formaldehyd in Reaktion zu setzen.

Die durch Kondensation molekularer Mengen von Papaverin und Opiansäure unter Austritt eines Moleküls Wasser sich bildende Base  $C_{30}H_{29}NO_8$  schmilzt bei  $168-170^\circ$ . Der Verbindung kommt wahrscheinlich die nebenstehende dem Opian(lact)yl-narkotin<sup>1)</sup> analoge Formel zu und wir schlagen vor, die Base als Opian(lact)yl-papaverin zu benennen, wobei durch diese Bezeichnung ausgedrückt werden soll, daß die Opiansäure bei der Kondensation in der Lactonform reagiert hat. Die neue Base enthält nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und in Übereinstimmung damit ist bei der Kondensation nur eine Racemform isoliert worden.



Formaldehyd führte bei der Kondensation eine Verknüpfung von zwei Molekülen Papaverin unter Austritt von Wasser herbei, wobei sich eine dem Methylen-di-narkotin entsprechende hochmolekulare Base  $C_{41}H_{42}N_2O_8$  vom Schmp.  $204-206^\circ$  bildete, die wir analog als Methylen-di-papaverin bezeichnen wollen.



Königs<sup>2)</sup> hat unter dem Namen Methylen-papaverin eine bei  $155-156^\circ$  schmelzende Verbindung beschrieben, die durch Erhitzen von Papaverin und Formaldehydlösung ohne Zusatz eines Kondensationsmittels entstanden war und in ihrer Zusammensetzung um ein Kohlenstoffatom reicher ist als das Papaverin. Die Konstitution dieser Verbindung ist von ihrem Entdecker nicht aufgeklärt worden. Sicher erscheint jedoch, daß das von uns erhaltene Kondensationsprodukt mit jener Base nicht identisch ist und einen ganz anderen Formeltypus repräsentiert.

#### Kondensation von Papaverin mit Opiansäure. (Opian(lact)yl-papaverin.)

Eine innige Mischung von 33.9 g Papaverin (0.1 Mol.) und 21.0 g Opiansäure (0.1 Mol.) wurden mit 120 ccm Schwefelsäure [bereitet im Verhältnis von 90 g Schwefelsäure (96-proz) : 10 g Wasser] übergossen

<sup>1)</sup> B. 45, 1173 [1912].

<sup>2)</sup> B. 32, 3612 [1899].

und drei Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit war völlige Lösung eingetreten. Es wurde nunmehr in kaltes Wasser eingegossen und die durch die teilweise Abscheidung des Sulfats des Kondensationsproduktes trübe Flüssigkeit sofort mit verdünntem Ammoniak übersättigt. Die zunächst ölige, aber bald erhärtende Ausfällung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und hierauf mit etwas absolutem Alkohol auf dem Wasserbade mäßig erwärmt, wobei das Opian(lact)yl-papaverin in den krystallinischen Zustand übergeht (46 g). Aus einer Mischung von Alkohol und Chloroform krystallisiert die Base in weißen, mikroskopischen, zu Drusen vereinigten Nadelchen, die bei 168—170° schmelzen.

0.1356 g Sbst.<sup>1)</sup>: 0.3340 g CO<sub>2</sub>, 0.0626 g H<sub>2</sub>O. — 0.1532 g Sbst.<sup>2)</sup>: 0.3786 g CO<sub>2</sub>, 0.0758 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>. Ber. C 67.76, H 5.52.  
Gef. » 67.17, 67.39, » 5.17, 5.54.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Verbindung farblos. Auf Zusatz einer Spur verdünnter Schwefelsäure tritt eine helle Violettfärbung ein.

Das Chlorhydrat scheidet sich beim Erkalten einer Lösung der Base in Salzsäure in weißen, dicht verfilzten Nadelchen ab, die zunächst auf Ton abgepreßt und dann auf dem Wasserbade vgetrocknet wurden. Das bei 125° zur Gewichtskonstanz getrocknete Analysenmaterial zersetzte sich bei 167° unter Aufblähen. Die Analysen weisen auf einen Gehalt von 1 Mol. Krystallwasser hin.

0.1392g Sbst.: 0.3114 g CO<sub>2</sub>, 0.0726 g H<sub>2</sub>O. — 0.1330 g Sbst.: 0.3000 g CO<sub>2</sub>, 0.0680 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>, HCl + H<sub>2</sub>O. Ber. C 61.45, H 5.51.  
Gef. » 61.02, 61.51, » 5.83, 5.72.

#### Kondensation von Papaverin mit Formaldehyd. (Methylen-di-papaverin.)

Eine Mischung von 33.9 g Papaverin (0.1 Mol.) und 25 ccm wäßriger Formaldehydlösung (35-proz.) wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit 80 ccm Schwefelsäure [bereitet im Verhältnis von 80 g Schwefelsäure (96-proz.): 20 g Wasser] übergossen. Nach viertägigem Stehen bei Zimmertemperatur hatte sich eine reichliche Menge des weißen, krystallinischen Sulfats des Kondensationsproduktes abgeschieden, das nach dem Verdünnen mit Eiswasser abgesaugt wurde. Aus dem Filtrat wurden beim Übersättigen mit Ammoniak 8.5 g eines

<sup>1)</sup> Bei 138° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

<sup>2)</sup> Bei 150° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

braunen Materials gefällt, das nur geringe Krystallisationsfähigkeit besaß und nicht weiter untersucht wurde.

Das abgesaugte Sulfat wurde aus heißem Wasser umkrystallisiert, abgesaugt, wieder in heißem Wasser gelöst und in der Hitze mit Ammoniak (10 %) gefällt. Dabei scheidet sich die Base in klumpiger, amorpher Form ab; sie wurde abgesaugt und verwandelte sich beim Anwärmen mit absolutem Alkohol in ein weißes, krystallinisches Pulver, das abgesaugt, mit Alkohol, dann mit Wasser und schließlich wieder mit Alkohol gewaschen und dann auf Ton abgepreßt wurde (20.0 g). Das so erhaltene Methylen-di-papaverin schmolz bei 204–206° zu einer klaren, gelben Flüssigkeit.

Zur Analyse wurde die Substanz 30 Minuten bei 120° getrocknet.

0.1416 g Sbst.: 0.3714 g CO<sub>2</sub>, 0.0750 g H<sub>2</sub>O. — 0.1422 g Sbst.: 0.3716 g CO<sub>2</sub>, 0.0754 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 71.25, H 6.14.  
Gef. » 71.55, 71.27, » 5.93, 5.93.

Die Base ist in Alkohol auch in der Hitze schwer löslich und läßt sich aus einer Mischung von Alkohol und Chloroform in un- deutlich ausgebildeten Krystallen erhalten, ohne daß sich der Schmelz- punkt erhöht. In konzentrierter Schwefelsäure löst sie sich farblos. Auf Zusatz einer Spur verdünnter Salpetersäure tritt intensive Blau- färbung ein.

Das Methylen-di-papaverin-chlorhydrat wird beim Er- wärmen der Base mit Alkohol und Salzsäure erhalten. Das weiße, filzig sich abscheidende Salz wurde zur Analyse 70 Minuten bei 128° zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Analysen weisen darauf hin, daß die Substanz zwei Moleküle Krystallwasser enthält.

0.1366 g Sbst.: 0.3096 g CO<sub>2</sub>, 0.0742 g H<sub>2</sub>O. — 0.1308 g Sbst.: 0.2954 g CO<sub>2</sub>, 0.0700 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · 2HCl + 2H<sub>2</sub>O. Ber. C 61.56, H 6.05.  
Gef. » 61.83, 61.60, » 6.08, 5.99.