

Ob der Unterschied der beiden Isomeren auf verschiedene Lage der Doppelbindungen etwa gemäß den Formeln



1. durch Eisenchlorid  $\beta, \beta'$ -Bis-[*N*-oxy-indolyl]- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsaures Methyl ( $C_{10}H_8NO_2$ )<sub>2</sub> in gelben Nadeln, die gegen 160° sintern, bei 209—210° aufschäumen, schmelzen und wieder erstarren.

2. durch Kaliumbichromat rotbraune, im reflektierten Licht cantharidengrüne Krystalle von  $(C_{10}H_7NO_8)_2$ .

3. durch Reduktion von 1. mit Zinnchlorür der  $\beta,\beta'$ -Bis-indolyl- $\alpha,\alpha'$ -dicarbonsäure-dimethylester, bei 318—320° schmelzend, der bereits oben beschrieben worden ist.

[Aus d. Organ. Abteil. d. Chem. Laborat. d. Universität Jena.]

(Eingegangen am 20. Februar 1923.)

Im Molekül des Papaverins läßt sich ein Wasserstoffatom des Veratrylkerns mit Hilfe von sulfoessigsäure-haltigem Essigsäure-anhydrid leicht durch die Acetylgruppe substituieren. Das zunächst dabei sich bildende Aceto-papaverin (I) hat jedoch die Eigenschaften einer Pseudobase und wird aus dem Reaktionsgemisch in Form des Sulfo-acetats der isomeren, tetracyclischen, quartären Ammoniumbase, des Coralyns (II), gewonnen ( $R = CH_3$ )<sup>1)</sup>.



Es schien wünschenswert, die erwähnte Reaktion unter Verwendung anderer Säure-anhydride zur Darstellung weiterer acylierter Papaverine bzw. homologer Coralyn-Verbindungen zu benutzen. Dabei war von Interesse die Frage, in welcher Weise die Vergrößerung der Alkylgruppe im Säurerest von Einfluß sein würde auf die relative Beständigkeit von Ammoniumbase und Pseudoform, d. h. auf die Leichtigkeit, mit der bei den freien Basen die Öffnung bzw. Schließung des neuen heterocyclischen Ringes vor sich geht.

Wir haben zunächst die Reaktion zwischen Papaverin und Propionsäure-anhydrid in Gegenwart von Sulfo-propionsäure untersucht und konnten feststellen, daß dabei ebenso glatt wie bei Verwendung von Essigsäure-anhydrid eine krystallisierte, gelbe Verbindung in fast quantitativer Ausbeute erhalten wird, die sich als das Sulfo-propionat einer mit dem Coralyn homologen quartären Base, des Homo-coralyns (I,  $R = CH_2 \cdot CH_3$ ) erwies. Setzt man aus diesem Salz die quartäre Base in Freiheit, so beobachtet man, daß sie sich außerordentlich leicht und schon in der Kälte in die in Wasser unlösliche Pseudo-base, das Propio-papaverin (II,  $R = CH_2 \cdot CH_3$ ) umwandelt:

Während im Falle des Coralyns die Pseudobase (I) eine sehr große Neigung besitzt, z. B. schon in wäßriger Lösung allmählich in die wasserlösliche quartäre Ammoniumbase (II) sich umzulagern, ist beim Homo-coralyn umgekehrt die Ammoniumbase in freiem Zustande sehr wenig beständig und verwandelt sich in ihrer wäßrigen Lösung spontan in die Ketonbase. Entsprechend konnte eine Rückverwandlung des Pseudo-papaverins in die auf Phenol-phthalein alkalisch reagierende Ammoniumform in Gegenwart von Wasser nicht beobachtet werden, im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Aceto-papaverin. Ferner steht damit im Einklang die Tatsache, daß auch das Chlorid des Homo-coralyns durch verd. Natronlauge unter Bildung der Ketonbase zersetzt wird, wohingegen das Coralynchlorid aus seiner wäßrigen Lösung dadurch nur unverändert ausgesalzen wird. Die Pseudoform des Homo-coralyns wurde durch Überführung in ein Oxim und ein Phenyl-hydrason als Keton erwiesen. Mit Jodmethyl vereinigt sich das Propio-papaverin zu einem Jodmethylat, aus dem Alkali eine »Iso-base«, das *N*-Methyl-propio-isopapaverin<sup>2)</sup> bildet.

Schließlich wurde das Homo-coralyn noch der Reduktion unterworfen. Ebenso wie beim Coralyn konnte auch hier wieder beobachtet werden, daß als primäres Reduktionsprodukt ein Salz entsteht, das eine intensiv gelbe Base liefert, die sehr veränderlich ist und durch den Luft-Sauerstoff in eine orangefarbene Verbindung umgewandelt wird. Offenbar handelt es sich um ein dem Dihydro-coralyn<sup>3)</sup> entsprechendes Dihydro-homocoralyn. Da aber die Reindarstellung und besonders die Abtrennung von höheren Reduktionsprodukten, wie Versuche zeigten, die gleichen Schwierigkeiten voraussehen ließen, die O. Böger<sup>4)</sup> bei der Gewinnung der Dihydro-coralyn-Salze angetroffen hatte, wurde angesichts der geringen zur Verfügung stehenden Materialmengen darauf verzichtet. Durch kräftige Reduktion läßt sich jedoch ein Hexahydroprodukt, das als

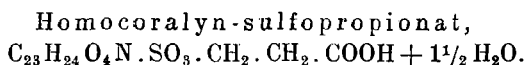
<sup>2)</sup> vergl. W. Schneider und A. Köhler, B. 54, 2031 [1921].

<sup>3)</sup> W. Schneider und O. Böger, B. 54, 2021 [1921].

<sup>4)</sup> O. Böger: Über die Reduktion des Coralyns, Dissertat., Jena 1920.

Hexahydro-homocoralyn oder auch als Homo-coralyn zu bezeichnen ist, leicht rein darstellen. Auch hier konnte die Bildung eines isomeren, dem  $\beta$ -Coralyn Pictets entsprechenden Hexahydroproduktes nicht beobachtet werden.

### Beschreibung der Versuche.



Zur Darstellung des »Propionylierungsgemisches« werden 8ccm konz. Schwefelsäure (Monohydrat) mit 100ccm Propionsäure-anhydrid mehrere Minuten auf 85° erwärmt, bis eine Probe mit Bariumchlorid keine Reaktion mehr gibt. Nach dem Erkalten der Flüssigkeit und nach Eintragen von 10 g Papaverin wird 15 Min. wieder auf 85° erwärmt, wobei das Papaverin in Lösung geht. Aus der erkalteten Reaktionsflüssigkeit scheidet sich erst nach längerem Stehen (12—15 Stdn.) ein voluminöser, dunkel-gelbgrüner Krystallbrei aus. Er wird abgesaugt und mit Alkohol ausgewaschen. Eine weitere Menge des Kondensationsproduktes erhält man durch Versetzen der Propionsäure-anhydrid-Mutterlauge mit Alkohol. Überläßt man das erkaltete Reaktionsgemisch 24 Stdn. der Krystallisation und ebenso lange auch die mit Alkohol versetzte Mutterlauge, so gewinnt man das Salz in einer Ausbeute von 12.5 g, d. h. etwa 80% der Theorie. Zur Reinigung wird es in etwa der 10- bis 15-fachen Menge siedenden Wassers gelöst und die Lösung nach dem Abkühlen mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt. Die Verbindung bildet gelbe Nadeln, die nach vorherigem Sintern bei 273° unter Zersetzung schmelzen. Die Lösungen in organischen Flüssigkeiten zeigen ebenso wie die der anderen Homocoralyn-Salze intensive gelbgrüne Fluorescenz.

Von der lufttrocknen Substanz verloren 0.6666 g, bei 100° getrocknet, 0.0312 g  $H_2O$ . — 0.5030 g Subst. dgl. 0.0252 g  $H_2O$ .

$C_{23}H_{23}O_9NS + 1\frac{1}{2} H_2O$ . Ber.  $H_2O$  4.84. Gef.  $H_2O$  4.68, 5.10.

0.2008 g wasserfreie Subst.: 0.4298 g  $CO_2$ , 0.0964 g  $H_2O$ . — 0.1954 g Subst.: 0.4198 g  $CO_2$ , 0.0982 g  $H_2O$ . — 0.1842 g Subst.: 0.0862 g  $BaSO_4$ . — 0.2042 g Subst.: 0.0940 g  $BaSO_4$ .

$C_{26}H_{25}O_9NS$ . Ber. C 58.74, H 5.50, S 6.03.

Gef. » 58.40, 58.61; » 5.37, 5.62, » 6.42, 6.32.

#### Weitere Salze des Homo-coralyns<sup>5)</sup>.

Chlorid,  $C_{23}H_{24}O_4NCl + 3H_2O$ : Aus der heißen wäßrigen Lösung des Sulfo-propionats mit konz. Salzsäure. Umkrystallisiert aus heißem Wasser. Feine, gelbe Nadeln, die bei 250° unter Zersetzung schmelzen.

Jodid,  $C_{23}H_{24}O_4NJ + H_2O$ : Ebenso mit heißer Jodkalium-Lösung. Umkrystallisiert aus Wasser (0.1 g lösen sich in 120 ccm in der Siedehitze). Feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 268° (unt. Zers.).

Nitrat,  $C_{23}H_{24}O_7N_2 + 2H_2O$ : Desgl. durch Zusatz heißer Salpetersäure (1:5). Sehr schwer löslich in Wasser. Feine, gelbe Nadeln. Sintert unter Dunkelfärbung oberhalb 273°, ohne zu schmelzen.

Saures Sulfat,  $C_{23}H_{25}O_8NS + 2\frac{1}{2} H_2O$ : Beim Vermischen der heißen Lösung von 1 g Sulfo-propionat in 25 ccm Wasser mit 20 ccm 50-proz. heißer Schwefelsäure. Der hellgelbe, gallertige Niederschlag wird durch Dekantieren mit Alkohol

<sup>5)</sup> Die analytischen Belege für die Zusammensetzungen finden sich in der Dissertation von Erhard Nitze: Homo-coralyn und Propio-papaverin, Jena 1922.

gereinigt, dann abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Löst sich in kochendem Wasser, ohne beim Abkühlen daraus wieder auszukristallisieren. Zersetzt sich oberhalb 300° allmählich.

Perchlorat,  $C_{23}H_{24}O_8NCl + 1H_2O$ : Durch Zusatz heißer wäßriger Überchlorsäure zur heißen Sulfo-propionat-Lösung. Gelber, voluminöser Niederschlag aus feinen Nadeln. Wird auf der Nutsche mit Wasser und verd. Alkohol ausgewaschen. Sehr schwer löslich. Zersetzt sich oberhalb 280° allmählich.

Pikrat,  $C_{29}H_{26}O_{11}N_4 + 2H_2O$ : Analog mit kalt gesättigter wäßriger Pikrinsäure-Lösung. Intensiv hellgelber, voluminöser Niederschlag aus feinen Nadeln. Fast unlöslich. Schmp. 259° (unt. Zers.).

### Propio-papaverin.

Fügt man zur wäßrigen Lösung des Sulfo-propionats einige Tropfen verd. Natronlauge, so beobachtet man zunächst keine Veränderung. Erst allmählich fängt die Lösung an sich zu trüben, und es scheidet sich ein gallertiger, unter dem Mikroskop amorph erscheinender Niederschlag ab. Versetzt man eine größere Menge einer konz. heißen Lösung des Salzes mit etwa 5-proz. Natronlauge, so erkennt man im ersten Augenblick eine nur kurz andauernde dunkelbraune Färbung, wie sie unter gleichen Bedingungen beim Coralyn-sulfoacetat auch in der Kälte auftritt und dann dort unverändert bestehen bleibt. Als bald scheiden sich gelblich-weiße, aus feinen, langen Nadeln bestehende Flocken ab. Sowohl der amorphe, in der Kälte mit verd. Lauge sich allmählich bildende Stoff, wie auch das in der Hitze erzeugte kristallisierte Produkt bilden ein und dieselbe Verbindung, die Pseudobase des Homo-coralyns, das Propio-papaverin. Gibt man zu der kalten Sulfo-propionat-Lösung von vornherein einen starken Überschuß an Alkali, so scheiden sich die hellgelben Flocken sofort aus, gehen aber beim Verdünnen der alkalischen Flüssigkeit mit Wasser nicht wieder allmählich in Lösung, wie es beim Coralyn zu beobachten ist. Sie bestehen ebenfalls aus der Pseudobase. Ganz analog verhalten sich die wäßrigen Lösungen sämtlicher anderen löslichen Homo-coralyn-Salze, auch die des Chlorids und Jodids, während z.B. das Coralynchlorid aus seiner wäßrigen Lösung durch Alkali unverändert wieder ausgesalzen wird<sup>6)</sup>.

Zur Darstellung des Propio-papaverins wurden 2 g sulfo-propionsaures Salz in 50 ccm kochenden Wassers gelöst und in der Hitze 50 ccm einer 5-proz. Natronlauge gegeben. Die augenblicklich auftretende Dunkelfärbung verschwindet sofort wieder, und ein gelblich-weißer, flockiger Niederschlag scheidet sich ab, worauf einige Minuten bis zum Zusammenballen der Flocken gekocht wird. Nach dem Erkalten wird die Pseudobase abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Die Ausbeute beträgt 1.2 g (Theorie 1.5 g). Sie wird in Benzol gelöst und mit Petroläther ausgefällt; dies ist die beste Methode, sie umzukristallisieren.

Die Ketonbase besteht aus schwach gelblich-weißen, glänzenden Flittern, die bei 145—146° schmelzen. Das Propio-papaverin ist in Wasser, Petroläther und Äther unlöslich, es löst sich in Benzol und Alkohol. In Berührung mit Wasser verwandelt es sich nicht in die Ammoniumhydroxydform, die nicht beständig ist bzw. nur ganz kurze Zeit in der dunkelbraunen Lösung existiert. Die kalt bereitete methyalkoholische Lösung nimmt nach Verdünnen mit viel Wasser gegenüber Phenol-phthalein auch nach längerem Stehen keine alkalische Reaktion an, sondern scheidet nur allmählich die

<sup>6)</sup> W. Schneider und K. Schröter, a. a. O., S. 1465.

Ketonbase wieder ab. Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuum bei 0° getrocknet.

0.1922 g Sbst.: 0.4896 g CO<sub>2</sub>, 0.1148 g H<sub>2</sub>O. — 0.1980 g Sbst.: 0.5058 g CO<sub>2</sub>, 0.1162 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 69.84, H 6.37.  
Gef. » 69.50, 69.69, » 6.68, 6.57.

Das Phenyl-hydrazon des Propio-papaverins erhält man durch Auflösen von 1 g der Ketonbase in wenig Phenyl-hydrazin unter mäßigem Erwärmen. Nach etwa 1/2 Stde. versetzt man mit alkoholischer Natriumacetat-Lösung, wobei sofortige Abscheidung einer farblosen Substanz erfolgt. Sie wird nach einigen Stunden abgesaugt, mit Alkohol ausgewaschen und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Das Phenyl-hydrazon bildet völlig farblose, etwas verfilzte, glänzende Nadeln vom Schmp. 205—206°.

0.2858 g Sbst.: 21.4 ccm N (20°, 749 mm). — 0.2426 g Sbst.: 20.0 ccm N (21°, 748 mm).  
C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8.68. Gef. N 8.60, 8.82.

Das Oxim des Propio-papaverins wurde bereitet durch Versetzen einer Lösung von 2 g der Pseudobase in etwa 15 ccm Alkohol unter Kühlung mit 2 g Hydroxylamin-Sulfat, gelöst in 7 ccm Wasser, und gleichzeitig mit einer Auflösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Wasser. Die Mischung wurde 2 Stdn. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt, darauf der Alkohol verjagt, vom unverändert ausgeschiedenen Keton abfiltriert und das Filtrat mit 50 ccm Wasser verdünnt. Durch Einleiten von Kohlendioxyd wurde aus der Lösung das Oxim ausgefällt. Die Ausbeute betrug nur 0.45 g. Nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bildete die Verbindung fast farblose Nadelchen vom Schmp. 212°.

0.2896 g Sbst.: 18 ccm N (26°, 754 mm). — 0.2316 g Sbst.: 14.4 ccm N (26°, 756 mm).  
C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 6.83. Gef. N 7.04, 7.05.

### Propiopapaverin-jodmethylat.

Behandelt man das Propio-papaverin mit Jodmethyl in Gegenwart von Methylalkohol, so fällt nur das Homocoralynjodid aus, eine Beobachtung, wie sie analog auch beim Aceto-papaverin gemacht worden war. Das Jodmethylat wurde gewonnen durch 3-stündiges Erhitzen von 1.1 g der Ketonbase in 10 ccm trocknen Benzols mit 5 g Jodmethyl im geschlossenen Rohr auf 100°. Der krystallinische Rohrinhalt wurde abgesaugt und mit Benzol ausgewaschen. Ausbeute 1.5 g (Theorie 2.7 g). Zur Reinigung wurde die Substanz durch Erwärmen mit 50—60 ccm Methylalkohol während 10 Min. am Rückflußkühler gelöst und von Ungelöstem filtriert. Beim Erkalten scheidet sich das Jodmethylat in gelben Krystallen aus. Auch Wasser ist als Krystallisationsmittel geeignet. Schmp. 215—216°.

0.1944 g Sbst.: 0.0858 g AgJ. — 0.2138 g Sbst.: 0.0946 g AgJ.  
C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>NJ. Ber. J 23.62. Gef. J 23.86, 23.92.

### N-Methyl-propio-isopapaverin.

1 g Jodmethylat werden in 150 ccm Wasser gelöst und mit 5-proz. Natronlauge versetzt, bis keine weitere Fällung mehr entsteht. Der zuerst durch die Lauge erzeugte Niederschlag war gelblich und voluminös und verwandelte sich nachher in eine schmutziggelbe bis gelbbraune, amorphe Substanz. Ausbeute 0.6 g (Theorie 0.7 g). Zur Reinigung wurde sie in Benzol gelöst und mit Petroläther als gelbes, amorphes Pulver wieder abgeschieden. Schmp. 120—121°.

0.1962 g Sbst.: 0.5052 g  $\text{CO}_2$ , 0.1186 g  $\text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ . Ber. C 70.38, H 6.65.  
 Gef. » 70.24, » 6.76.

### Reduktion des Homo-coralyns.

Kocht man das Sulfo-propionat in verd. Schwefelsäure in Gegenwart von Essigsäure mit groben Zinkspänen, so erfolgt schon nach etwa 2 Stdn. fast völlige Entfärbung der Lösung. Auf Zusatz von Jodkalium scheidet sich ein schwach gelbes Jodid aus, das nach vorherigem Sintern bei  $217^\circ$  schmilzt. Aus seiner wäßrigen Lösung fällt Ammoniak eine intensiv gelbe Base in amorphen Flocken aus. Sie gleicht in ihren Eigenschaften durchaus dem Dihydro-coralyn<sup>7)</sup>. In feuchtem Zustande an der Luft aufbewahrt, nimmt sie eine gelborange Farbe an. Es ist nach allem anzunehmen, daß zunächst bei kurzer Reduktion ein Dihydro-homocoralyn entsteht. Da aber die Reindarstellung dieser Verbindung und namentlich ihre Befreiung von beigemengtem hexahydriertem Produkt größere Materialmengen erforderte als zur Verfügung standen, wurde auf die nähere Untersuchung dieses Reduktionsproduktes verzichtet.

### Hexahydro-homocoralyn-Hydrojodid (Homocoralyn-Hydrojodid).

2 g Sulfo-propionat werden in 100 ccm 10-proz. Schwefelsäure und 40 ccm Eisessig kochend gelöst und während 24 Stdn. mit feinsten Zinkspänen am Rückflußkühler gekocht. Dabei werden des öfteren weitere Mengen von Zinkspänen und Schwefelsäure dem Reduktionsgemisch zugefügt. Darauf wird abgekühlt, filtriert und die Flüssigkeit mit Natronlauge nahezu neutralisiert. Gibt man nun eine heiße Lösung von 2.5 g Kaliumjodid in 170 ccm Wasser hinzu, so erhält man ein farbloses Jodid, das aus Wasser, dem ein wenig Kaliumjodid und etwas Salzsäure zugesetzt sind, umkrystallisiert wird. Das Hydrojodid bildet sehr feine, farblose Nadelchen, die bei  $236^\circ$  schmelzen.

0.2312 g Sbst.: 0.1068 g AgJ. — 0.2032 g Sbst.: 0.0932 g AgJ.  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NJ}$ . Ber. J 24.82, Gef. 24.97, 24.79.

### Hexahydro-homocoralyn (Homo-coralyn), $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$ .

Eine heiße Lösung des Hydrojodids wird mit Ammoniak versetzt, worauf sofort ein gallertartiger, farbloser Niederschlag erscheint, der beim Erkalten flockig gerinnt. Die Base wird abgesaugt und zweimal aus Alkohol umkrystallisiert. Man erhält sie dabei in schönen, farblosen, großen verfilzten Blättchen, die sich teilweise auch zu sternförmigen Aggregaten zusammenfügen. Das Homo-coralyn schmilzt bei  $145\text{--}146^\circ$  und löst sich sehr leicht in Äther und Chloroform. Mit konz. Schwefelsäure liefert es beim Erwärmen eine schwach grünliche Färbung.

0.2134 g Sbst.: 0.5638 g  $\text{CO}_2$ , 0.1452 g  $\text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 72.03, H 7.63.  
 Gef. » 72.08, » 7.61.

<sup>7)</sup> B. 54, 2027 [1921].