

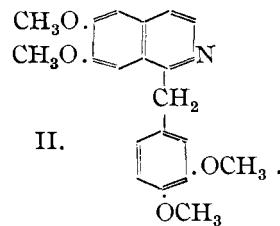
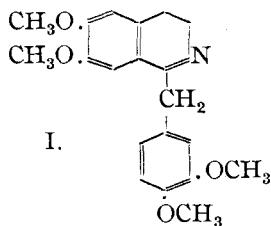
Diese Schlußfolgerung kann man ablehnen, solange Fuson nicht festgestellt hat, daß die von mir beschriebene Verbindung *p*-Benzyl-dibenzyl vorstellt und kein Triphenyl-propan enthält. Selbst wenn Benzyl-dibenzyl vorläge, was vorläufig in keiner Weise bewiesen erscheint, wäre immerhin eine Bestätigung meiner experimentellen Ergebnisse, nämlich Aufstellung der richtigen Bruttoformel aus Verbrennung und Mol.-Gew.-Bestimmung, trotz Vorliegens einer geringen Substanzmenge und unvollkommener Reinigung des Öles herbeigeführt. Da keine Ermittlung der Struktur und kein direkter Vergleich vorgenommen wurde, war die Konstitution nur vermutungsweise ausgesprochen worden. Sobald ich Gelegenheit finde, werde ich diese Reaktion genauer prüfen⁷⁾.

122. Ernst Späth und Alfred Burger: Über Opium-Alkaloide, VIII.: Eine neue Synthese des Papaverins.

[Aus d. II. Chem. Institut d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 29. Januar 1926.)

Seitdem Guido Goldschmiedt das Papaverin als erstes Opium-Alkaloid aufgeklärt hatte, wurden mehrfach Versuche zur Synthese dieser Pflanzenbase vorgenommen. Aber erst Pictet und Gams¹⁾ haben in einer ausgezeichneten Arbeit die künstliche Darstellung dieses Alkaloids erreicht. In einer auf die Synthese des Papaverins hinzielenden Vorarbeit²⁾ hat Pictet Homo-veratrylamin und Homo-veratrumsäure zu einem Säure-amid vereinigt und hierauf gemäß der Synthese von Bischler und Napieralski³⁾ mit Phosphorpenoxyd zu einem Dihydro-isochinolin-Derivat (I) kondensiert.



Die Versuche Pictets, aus der Verbindung I, welche ein Dihydro-papaverin vorstellt, durch Dehydrierung Papaverin (II) zu erhalten, mißlangen⁴⁾. Die Synthese des Papaverins gelang erst, als Pictet an Stelle von Homo-veratrylamin das α -[3,4-Dimethoxy-phenyl]- α -oxy- β -amino-äthan mit Homo-veratrum-säure amidierte, worauf bei der nachfolgenden Kondensation mit P_2O_5 unter Abspaltung von 2 Mol. Wasser Bildung von Papaverin eintrat. Die Synthese macht einen beträchtlichen Umweg und bereitet hinsichtlich der Darstellung der Ausgangsbase Schwierigkeiten.

Da das Dihydro-papaverin (I) und ähnlich gebaute Verbindungen durch die Synthese von Bischler und Napieralski besonders leicht zu-

⁷⁾ Das Zentralblatt-Referat, C. 1927, I 426, entspricht in seinen wesentlichen Schlüssen, Zeile 17—23, nicht den tatsächlichen Ergebnissen Fusons.

¹⁾ B. 42, 2943 [1909]. ²⁾ B. 42, 1979 [1909]. ³⁾ B. 26, 1903 [1893].

⁴⁾ Siehe auch Buck, Haworth und W. H. Perkin jun., Journ. chem. Soc. London 125, 2176 [1924].

gänglich sind, waren wir bemüht, ausgehend von diesen Stoffen, durch Dehydrierung echte Isochinolin-Derivate zu erhalten. Wenn auch für die Durchführung dieser Reaktion die Anwendung der gewöhnlichen Oxydationsmittel nach den früheren Versuchen erfolglos war, konnte man immerhin mit Palladium-Asbest zum Ziele kommen, da Zelinsky⁵⁾ und andere Autoren mit Hilfe dieses Katalysators die Umwandlung von hydro-aromatischen Verbindungen in aromatische Stoffe mehrfach vorgenommen hatten. Diese Versuche konnten nur dann gelingen, wenn das Ausgangsmaterial und das gebildete Papaverin die für die Dehydrierung erforderliche höhere Temperatur aushielten. Wir stellten daher zunächst fest, daß Papaverin durch 1-stdg. Erhitzen auf 200° im wesentlichen unverändert bleibt und nach 1-stdg. Erhitzen auf 225° noch zu etwa 85% zurückgewonnen werden kann. Immerhin traten bei der letzteren Temperatur bereits kleinere Mengen eines Umwandlungsproduktes des Papaverins auf.

Als Vorversuch bearbeiteten wir die Dehydrierung des Tetrahydro-papaverins. Dasselbe war durch Reduktion von Papaverin an einer Bleikathode dargestellt und auf die Abwesenheit von Papaverin geprüft worden. Als wir Tetrahydro-papaverin mit 40-proz. Pd-Asbest 1 Stde. in einer Eprouvette bei Luft-Zutritt auf 200° erhitzen, wurde in sehr guter Ausbeute Papaverin erhalten. Demnach war zu erwarten, daß das synthetisch leicht zugängliche Dihydro-papaverin (I) sich ähnlich verhalten werde. Wir stellten diese Verbindung nach Pictet dar und unterwarfen das Rohprodukt sogleich der Dehydrierung. Beim 1-stdg. Erhitzen dieser Base mit 40-proz. Pd-Asbest auf 200° wurden 73% der berechneten Menge an Papaverin erhalten. Es liegt somit eine präparativ einfache Synthese des Papaverins vor. Wir werden demnächst nach diesem Verfahren eine Reihe anderer Isochinoline darstellen.

Am letzten Kongreß Deutscher Naturforscher und Ärzte haben Mannich und Rosenmund über zwei neue Papaverin-Synthesen berichtet, die sich an die Pictetsche Darstellung anlehnern. Mannich verwendet als Ausgangsmaterial Basen vom Typus $C_6H_5 \cdot CH(OCH_3) \cdot CH_2 \cdot NH_2$, während Rosenmund⁶⁾ ω -Brom-styrole mit Säure-amiden kondensiert.

Beschreibung der Versuche.

Vorerst haben wir Tetrahydro-papaverin dehydriert. Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch elektrolytische Reduktion von Papaverin.

19.1 g Papaverin wurden nach dem Lösen in 600 ccm 35-volumproz. Schwefelsäure $2\frac{3}{4}$ Stdn. im offenen Tafelschen Apparat bei 14 Volt Klemmenspannung und 0.13 Ampere pro 1 qcm Kathodenfläche bei 45° reduziert. Die vereinigten Kathoden- und Anoden-Flüssigkeiten wurden von den Blei-salzen filtriert und nach dem Alkalisieren mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers und Trocknen des Rückstandes im Vakuum bei 100° blieben 12 g eines fast farblosen Sirups, der die gleichen Eigenschaften zeigte wie das von Freund und Beck aus Papaveraldin erhaltene Tetrahydro-papaverin.

⁵⁾ B. 44, 3121 [1911]. ⁶⁾ vergl. B. 60, 392 [1927].

Das *N*-Benzoyl-Produkt schmolz bei 159—160°; Pyman⁷⁾ findet für diesen Stoff denselben Schmelzpunkt.

Die Prüfung auf Reinheit erfolgte durch Behandeln mit Essigsäure-anhydrid, wobei das Tetrahydro-papaverin in das nicht-basische *N*-Acetyl-Produkt übergeht, das vom unveränderten Papaverin leicht getrennt werden konnte. Papaverin war aber nicht mehr nachweisbar.

Zur Dehydrierung des Tetrahydro-papaverins wurden 1.28 g dieser Base in einer Eprouvette mit 0.4 g 40-proz. Pd-Asbest 1 Stde. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mehrmals mit heißer, verd. HCl ausgezogen. Die filtrierten Extrakte wurden nach dem Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterließ ein bald krystallinisch erstarrendes Produkt, das 1.07 g wog und bei 133—137° schmolz. Durch Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol wurde der Schmelzpunkt auf 145—146° erhöht. Im Gemisch mit reinem Papaverin wurde keine Depression des Schmelzpunktes beobachtet.

3.189 mg Sbst.: 8.785 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{20}H_{21}O_4N$. Ber. CH₃O 36.58. Gef. CH₃O 36.39.

Das Pikrat der erhaltenen Base schmolz im evakuierten Röhrchen bei 186° und gab nach dem Vermischen mit Papaverin-Pikrat denselben Schmelzpunkt.

Das Bromhydrat der durch Dehydrierung erhaltenen Base schmolz bei 213°. Nach dem Vermischen mit Papaverin-Bromhydrat wurde derselbe Schmelzpunkt beobachtet.

Die Darstellung des Dihydro-papaverins geschah in der Hauptsache nach den Angaben von Pictet und Finkelstein.

Die Gewinnung des als Ausgangsmaterial erforderlichen Säure-amids erfolgte durch 4-stdg. Erhitzen von Homo-veratrylamin mit Homo-veratrum-säure auf 160—170°. Das rohe Produkt wurde ohne weitere Reinigung mit P₂O₅ kondensiert. Bei der Anwendung von Toluol als Lösungsmittel erzielten wir eine Ausbeute von 56% an nicht ganz reinem Dihydro-papaverin, während wir mit Xylol im Durchschnitt 65% der berechneten Menge erhielten. Das rohe Dihydro-papaverin wurde zum Teil bei 0.001 mm destilliert, wobei es bei einer Badtemperatur von 200° rasch überging.

1 g Dihydro-papaverin (roh) wurden mit 0.33 g 40-proz. Pd-Asbest 55 Min. in einer offenen Eprouvette auf 200° erhitzt. Bei der Aufarbeitung, die wie beim vorhergehenden Versuch vorgenommen wurde, wurden 0.973 g Papaverin vom Schmp. 138—143° erhalten. Die Reinigung erfolgte über das Oxalat, wobei 0.92 g reines Papaverin-Oxalat vom Schmp. 201° unt. Zers. abgeschieden wurden. Die aus diesem Salz gewonnene Base erwies sich nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt als reines Papaverin.

3.508 mg Sbst.: 9.760 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{20}H_{21}O_4N$. Ber. CH₃O 36.58. Gef. CH₃O 36.75.

Auch die Pikrate und Bromhydrate von natürlichem und synthetischem Papaverin waren identisch.

⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **95**, 1610 [1909].