

2.3.4-Tribenzoyl-glucose aus 6-Acetyl-1,2,3,4-tetrabenzoyle-glucose.

0.5 g des Acetyl-derivats wurden in 10 ccm Aceton gelöst. Nach Zusatz von 2.5 ccm 5-n. Schwefelsäure wurde die Lösung in einer Druckflasche 2 Stdn. auf 85° erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Zimmer-Temperatur ließ sich das Lösungsmittel zum Teil verdunsten, wobei bald Krystallisation eintrat. Nach dem Umlösen aus Alkohol wurde der Schmelzpunkt der zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanz zu 189—191° (korrig.) bestimmt.

4.910 mg Sbst.: 11.848 mg CO₂, 2.103 mg H₂O.

C₂₇H₂₄O₉ (492.19). Ber. C 65.83, H 4.91. Gef. C 65.81, H 4.79.

Diacetyl-tribenzoyl-glucose.

0.05 g Tribenzoyl-glucose wurden in 0.5 ccm trocknem Essigsäure-anhydrid + 0.5 ccm Pyridin gelöst und die Reaktionsmischung über Nacht aufbewahrt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das ausgefallene Produkt durch Umlösen aus Alkohol gereinigt. Die im Vakuum bei 76° getrocknete Substanz sinterte bei etwa 167° und schmolz dann bei 178—183°.

3.350 mg Sbst.: 7.901 mg CO₂, 1.495 mg H₂O.

C₃₁H₂₈O₁₁ (576.22). Ber. C 64.55, H 4.90. Gef. C 64.32, H 4.99.

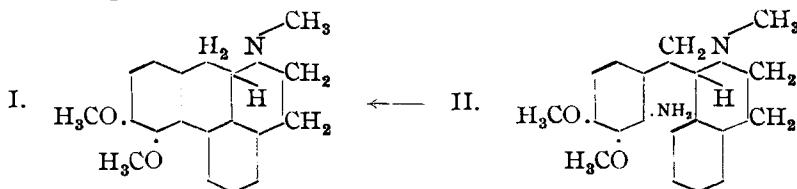
41. H. Avenarius und R. Pschorr:
Synthese des *d,l*-Apomorphin-dimethyläthers.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Charlottenburg.]

(Eingegangen am 4. Oktober 1928.)

Durch Pschorr und seine Mitarbeiter¹⁾ ist die Konstitution des aus Morphin durch konz. Salzsäure erhältlichen Apomorphins durch den Abbau seines Dimethyläthers (I) ermittelt worden. Es ist uns nun gelungen, den Konstitutionsbeweis durch die Synthese des Apomorphin-dimethyläthers zu vervollständigen.

Der Synthese liegt in letzter Phase die von Pschorr²⁾ aufgefundene Phenanthren-Synthese zugrunde, die in vorliegendem Fall — ähnlich wie bei den erfolgreichen anderweitigen Alkaloid-Synthesen von Gadamer³⁾, Haworth⁴⁾ und Späth⁵⁾ — an einem Benzyl-isochinolin-Derivat (II) zur Durchführung kam:



¹⁾ B. 40, 1998 [1907].

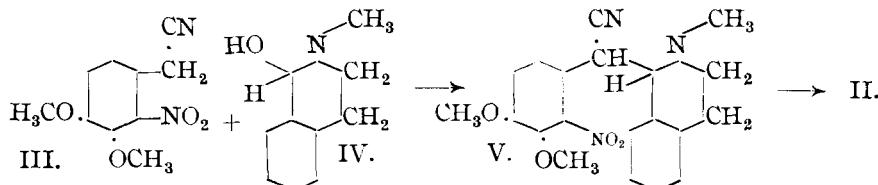
²⁾ B. 29, 496 [1896].

³⁾ Synthese des Aporphins, Arch. Pharmaz. / Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 263, 81 [1925].

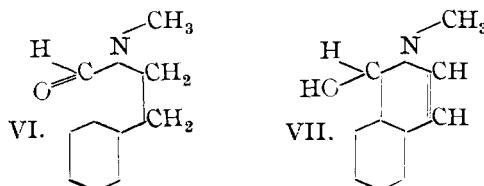
⁴⁾ Synthese des Dicentrins, Journ. chem. Soc. London 127, 208; C 1926, I 1202.

⁵⁾ Synthese des Bulbocapnin-methyläthers, B. 61, 1334 [1928].

Das Vorprodukt II wurde aufgebaut zunächst durch Kondensation von *vic.* 3,4-Dimethoxy-2-nitro-benzylcyanid (III) mit α -Oxy-*N*-methyl-tetrahydro-isochinolin (IV) zum Nitril V, das weiter durch Verseifung, Abspaltung von Kohlensäure und Reduktion in die zum Ringschluß geeignete Base II, umgewandelt wurde.

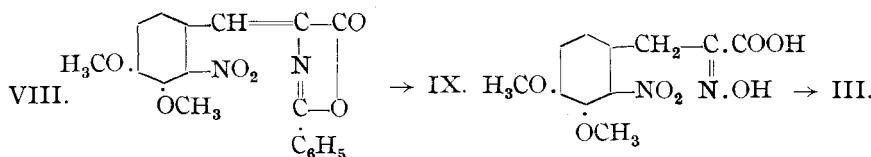


Das Tetrahydro-oxy-methyl-isochinolin (IV) ließ sich in Anlehnung an die Kotarnin-Synthese von H. Decker⁶⁾ durch Ringschluß des *N*-For-



myl-*N*-methyl-phenethylamins (VI) gewinnen. Später zeigte es sich, daß auch die leicht zugängliche Pseudobase (VII) des *N*-Methyl-isochinolins als Ausgangsmaterial für die Synthese zur Kondensation herangezogen werden kann. Die Reduktion zum Tetrahydro-isochinolin-Derivat erfolgt in diesem Fall dann ohne Schwierigkeiten gleichzeitig mit der Reduktion der Nitrogruppe.

Die Herstellung des als andere Komponente dienenden substituierten Benzylcyanids (III) ging vom *vic.* Nitro-vanillin-methyläther aus, der mit Hippursäure das α -[Benzoyl-amino]-2-nitro-3,4-dimethoxy-zimtsäure-lacton (VIII) ergab. Dieses ließ sich in die [2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl]-brenztraubensäure überführen, deren Oxim (IX) unter Abspaltung von Wasser und Kohlendioxyd das Nitril III lieferte:



Die Identität des synthetischen Apomorphin-dimethyläthers mit dem aus Apomorphin (bzw. aus Morphin) gewinnbaren wurde nicht nur durch den Vergleich der gut krystallisierenden Jodmethylate, sondern auch durch die Übereinstimmung der aus diesen durch Behandlung mit Alkalien nach A. W. Hofmann sich ergebenden „Methin-Basen“ festgestellt.

⁶⁾ A. 395, 285 [1913].

Beschreibung der Versuche.

(Zum Teil mitbearbeitet von H. Herz.)

[2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl]-brenztraubensäure⁷⁾.

vic. 2-Nitro-vanillin-dimethyläther wird zunächst nach Plöchl⁸⁾ und Erlenmeyer⁹⁾ mit Hippursäure bei Gegenwart von Natriumacetat und Essigsäure-anhydrid zum α -[Benzoyl-amino]-2-nitro-3,4-dimethoxy-zimtsäure-lacton kondensiert. Dieses krystallisiert aus Alkohol mit 1 Mol. Krystallalkohol in gelben Nadeln, die nach dem Trocknen bei 169° schmelzen.

Erhitzt man das Lacton mit der 10-fachen Menge *n*-Natronlauge oder ca. 75-proz. Essigsäure 1—2 Stdn. zum Sieden, so geht die Aufspaltung des Lacton-Ringes vor sich.

Die α -[Benzoyl-amino]-2-nitro-3,4-dimethoxy-zimtsäure bildet farblose Nadeln, die sich unter Gelbfärbung bei 215° zersetzen. Der Schmelzpunkt des Äthylesters liegt bei 149°.

Erhitzt man dagegen das Lacton mit der 10-fachen Menge etwa 7-fach-normaler wäßrig-alkoholischer Salzsäure (Mischungsverhältnis 1:2) im Einschlußrohr 15 Stdn. auf 100°, so erfolgt die Umwandlung in die [2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl]-brenztraubensäure. Zum großen Teil wird diese dabei weiter in ihren Äthylester umgewandelt.

Man trennt nach Zusatz von Wasser den Rohrinhalt im Scheidetrichter und nimmt sorgfältig mit Äther auf. Der Äther enthält, neben der gesuchten Brenztraubensäure, noch unveränderte substituierte Zimtsäure, Benzoesäure, sowie vor allem die Ester dieser drei Säuren. Schüttelt man den Äther (6—8-mal, d. h. so lange sich die alkoholische Lösung noch färbt) mit eisgekühlter, etwa 10-fachnormaler Natronlauge durch, so geht außer den Säuren nur der Brenztraubensäure-ester als Enol in die wäßrige Lösung. Zu seiner Verseifung genügt 1/2-stdg. Stehen dieser Lösung bei Zimmertemperatur. Man säuert dann mit Schwefelsäure an und gewinnt aus dem durch Ausäthern erhaltenen Säure-Gemisch die [2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl]-brenztraubensäure durch Umkrystallisieren aus verd. Methylalkohol in gelben Blättchen vom Schmp. 172°.

Ihr Äthylester bildet gelbe Prismen vom Schmp. 109°; das Oxim des Esters schmilzt bei 108°.

Das Oxim der Säure (Schmp. 156—157°) beginnt beim Erhitzen im Schwefelsäure-Bade bei 150° unter Abgabe von Kohlensäure und Wasser zu schmelzen. Zur Beendigung der Gasentwicklung wird die Temperatur auf 160° gesteigert. Aus der Schmelze läßt sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle das 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzylcyanid gewinnen. Es schmilzt bei 66°.

α -Oxy-*N*-methyl-tetrahydro-isochinolin.

Der Aufbau dieser Base geht aus vom Phenäthylamin, das nach Ladenburg¹⁰⁾ aus Benzylcyanid durch Reduktion mit Natrium entsteht. Durch 4-stdg. Erhitzen mit wasserfreier Ameisensäure auf 150—180° wird das Amin über sein Formiat in die Formyl-Verbindung (Sdp.₃₅ 210—214°) umgewandelt.

⁷⁾ Herz, Dissert., Berlin 1913, S. 32.

⁸⁾ B. 16, 2815 [1883].

⁹⁾ A. 271, 163 [1892], 275, 3 [1893].

¹⁰⁾ B. 19, 782 [1886].

Zur Methylierung löst man diese in Toluol und trägt metallisches Kalium ein. Ohne das sich abscheidende Kaliumsalz zu isolieren, gibt man Jodmethyl hinzu und überläßt die Masse unter Umschütteln eine Zeitlang sich selbst. Nach dem Abfiltrieren vom gebildeten Jodkalium und Abdampfen des Toluols geht bei einem Druck von 25 mm das *N*-Formyl-*N*-methyl-phenäthylamin (VI) als fast farbloses Öl über.

0.1532 g Sbst.: 0.3786 g CO₂, 0.1010 g H₂O.

C₁₀H₁₃NO. Ber. C 67.01, H 7.31. Gef. C 67.42, H 7.38.

Die Isomerisierung zum α -Oxy-*N*-methyl-tetrahydro-isochinolin (VII) gelingt durch Erhitzen unter Rückfluß der Formyl-Verbindung (4 g) in Toluol-Lösung (20 ccm) mit Thionylchlorid (5 ccm). Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und SOCl₂-Überschusses verbleibende Rückstand gibt bei der Behandlung mit Natronlauge und Äther an diesen die Oxy-base ab, die nach dem Verdampfen des Äthers in farblosen Prismen vom geforderten Schmp. 110—111° zurückbleibt.

α -[2-Amino-3,4-dimethoxy-benzyl]-*N*-methyl-tetrahydro-isochinolin.

Man löst molekulare Mengen von 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzylcyanid und von α -Oxy-*N*-methyl-tetrahydro-isochinolin bzw. von Isochinolin-Jodmethylat in Alkohol, setzt 1 (bzw. 2 Mol.) Natrium, in Alkohol gelöst, hinzu, kocht etwa 1/4 Stde. und läßt dann bei Zimmer-Temperatur etwa 24 Stdn. stehen. Alsdann erhitzt man zur Verseifung des Nitriks und Abspaltung der Kohlensäure mit konz. Salzsäure und gibt unter weiterem Erwärmen Zinnfolie und erneut konz. Salzsäure zu. Die eintretende Reduktion erstreckt sich nicht nur auf die Nitrogruppe, sondern im Falle der Anwendung von Isochinolin-Jodmethylat auch auf den stickstoff-haltigen Ring. Die durch Natronlauge freigemachte Base nimmt man mit Äther auf und fällt sie durch Einleiten gasförmiger trockner Salzsäure als Dichlorhydrat vom Schmp. 198—199°.

0.1257 g Sbst.: 0.2738 g CO₂, 0.0775 g H₂O. — 0.1532 g Sbst.: 0.1147 g AgCl.

C₁₉H₂₂N₂O₂Cl₂. Ber. C 59.21, H 6.80, Cl 18.41. Gef. C 59.42, H 6.90, Cl 18.52.

Apomorphin-dimethyläther-Jodmethylat.

Zur Lösung von 2 g des Dichlorhydrats in 20 ccm Wasser gibt man 5 ccm verd. Schwefelsäure und unter guter Kühlung Natriumnitrit-Lösung in ganz geringem Überschuß. Auf allmählichen Zusatz von 1 g trocknem Kupferpulver tritt lebhafte Stickstoff-Entwicklung ein. Nach deren Beendigung wird abfiltriert, mit Natronlauge versetzt und mit Petroläther ausgeschüttelt. Den nach dem Abdunsten des Lösungsmittels verbleibenden ölichen Rückstand nimmt man unter Zusatz von Jodmethyl in Alkohol auf. Nach längerem Stehen krystallisiert das Jodmethylat in farblosen Nadeln vom Schmp. 195° aus. Diese erwiesen sich als identisch mit dem aus natürlichem Apomorphin-dimethyläther erhaltenen Jodmethylat¹¹⁾.

0.1038 g Sbst.: 0.2098 g CO₂, 0.0538 g H₂O.

C₂₀H₂₄NO₂J. Ber. C 54.91, H 5.52. Gef. C 55.14, H 5.80.

¹¹⁾ loc. cit.

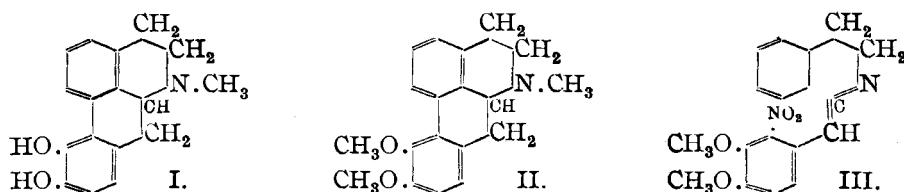
Zum weiteren Vergleich wurden 1.5 g synthetisches Dimethyl-apomorphin-Jodmethyletat in 100 ccm Wasser gelöst und mit 50 ccm 30-proz. Natronlauge 2 Stdn. erhitzt. Das sich dabei ausscheidende Öl wurde in Äther aufgenommen und mit Tierkohle entfärbt. Aus der konzentrierten alkoholischen Lösung schied sich auf Zusatz von alkoholischer Salzsäure und Äther das Chlorhydrat des Dimethyl-apomorphimethins in farblosen Nadeln vom Zers.-Pkt. 220—221° ab. Auch hier ergab der Vergleich mit dem natürlichen Präparat volle Übereinstimmung.

42. Ernst Späth und Otto Hromatka: Über Opium-Alkaloide, X.: Die Synthese des *d, l*-Apomorphin-dimethyläthers.

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

(Eingegangen am 18. Dezember 1928.)

Das Apomorphin entsteht beim Erhitzen von Morphin mit wasserentziehenden Mitteln auf Temperaturen von 120—140¹⁾. Diese nahe Beziehung zum Morphin einerseits, die pharmakologisch wertvollen Eigenchaften andererseits verliehen der Base eine erhöhte Bedeutung für den Chemiker. Eine umfangreiche Untersuchung des Apomorphins stellten Pschorr und seine Schüler²⁾ an, und es gelang ihnen, in einer Reihe von klassischen Arbeiten durch Abbau und Synthese der Abbauprodukte die Konstitution der Base aufzuklären. Will man diese Konstitutionsformel (I) durch eine Totalsynthese erhärten, so erweist es sich als zweckmäßig, zunächst eine Synthese des Apomorphin-dimethyläthers (II) durchzuführen.



Diese Verbindung kann aus natürlichem Apomorphin durch Methylierung mit Diazo-methan erhalten werden. R. Pschorr³⁾ konnte zunächst durch Einwirken von ätherischer Diazo-methan-Lösung auf Apomorphin kein völlig methyliertes Produkt gewinnen, hingegen erhielt er durch Behandlung einer Suspension von Apomorphin-Chlorhydrat in Amylalkohol mit ätherischer Diazo-methan-Lösung neben dem Monomethyläther den Apo-morphin-dimethyläther. Wir erhielten Apomorphin-dimethyläther durch längeres Behandeln einer Lösung von Apomorphin in Methylalkohol mit einem Überschuß von Diazo-methan in ätherischer Lösung in Form einer amorphen Verbindung.

¹⁾ Matthiesen und Wright, Ann. Spl. 7, 172; Meyer, B. 4, 121 [1871].

²⁾ B. 35, 4377 [1902], 40, 1984, 1995, 1998, 2001 [1907].

³⁾ B. 35, 4387 [1902].