

Die wässrigen Lösungen des Salzes geben mit Eisenchlorid eine Tokayerfarbe, mit Millon'schem Reagens die Millon'sche Reaction. Wässrige Lösungen dieser Oxyantipyrynglucuronsäure reduciren beim Kochen, Kupfersulfat in Gegenwart von Natronlauge nicht.

Die Säure lässt sich durch Kochen mit verdünnter Salz- oder Schwefel-Säure leicht spalten.

Vorläufige Untersuchungen ergaben, dass der Paarling der Säure kein Antipyrin, als solches, ist.

Da ich die weitere Untersuchung der Spaltungsproducte der Säure aus äusseren Gründen für einige Zeit hinausschieben muss, begnüge ich mich vorerst mit dieser vorläufigen Mittheilung.

### 377. Amé Pietet und B. Athanasescu: Ueber das Laudanosin.

(Eingegangen am 18. Juli.)

Unter den Alkaloïden des Opiums findet sich eine gewisse Anzahl, die in der Droge in ganz untergeordneter Menge enthalten und deswegen bis jetzt kaum untersucht worden sind. Ueber die chemische Constitution dieser seltenen, meist von O. Hesse isolirten Basen, ist so gut wie nichts bekannt.

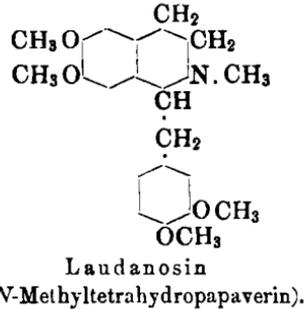
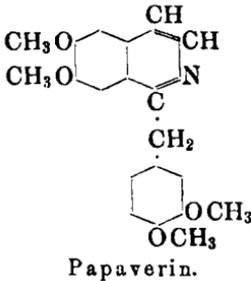
Es ist uns gelungen, eines dieser Alkaloïde, das Laudanosin, durch einfache Reactionen aus einer anderen Opiumbase, dem Papaverin, zu erhalten und auf diese Weise seine Constitution festzustellen, da über diejenige des Papaverins in Folge der schönen Arbeiten von Goldschmiedt kein Zweifel mehr obwaltet.

Vergleicht man die für das Laudanosin von seinem Entdecker, O. Hesse<sup>1)</sup>, ermittelte empirische Formel  $C_{21}H_{27}NO_4$  mit der des Papaverins,  $C_{20}H_{21}NO_4$ , so ersieht man, dass Ersteres die Zusammensetzung eines Methyltetrahydroderivats des Letzteren besitzt. Es schien uns interessant, durch den Versuch zu prüfen, ob eine solche Beziehung in Wirklichkeit vorliege. Durch Reduction des Papaverinchlormethylats mittels Zinn und Salzsäure stellten wir also das *N*-Methyltetrahydropapaverin dar. Dasselbe zeigte in der That in seinen chemischen Eigenschaften die grösste Aehnlichkeit mit dem Laudanosin; insbesondere war sein Verhalten zu den sogenannten Alkaloïdreagentien vollständig übereinstimmend. In den physikalischen Eigenschaften fanden sich dagegen nicht unbeträchtliche Abweichungen zwischen den beiden Körpern vor. Da unsere Base aber, wie das Papaverin selbst, optisch inactiv war, das natürliche Landanosin dagegen rechtsdrehend ist, so war noch die Möglichkeit vorhanden.

<sup>1)</sup> Hesse, Ann. d. Chem. Suppl. 8, 321.

dass wir die racemische Modification des Letzteren unter den Händen hatten. Diese Vermuthung wurde durch den Versuch bestätigt. Durch Ueberführung in das chinasaurer Salz gelang es uns, das Methyltetrahydropapaverin in seine optischen Antipoden zu spalten. Die rechtsdrehende Modification erwies sich als mit dem Laudanosin des Opiums in allen Punkten identisch.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, unter Zugrundelegung der Goldschmiedt'schen Formel für Papaverin, folgende Beziehung zwischen den beiden Alkaloiden:



#### Darstellung des *N*-Methyltetrahydropapaverins ([*d* + *l*]-Laudanosins).

Durch 2—3-stündiges Kochen von gereinigtem<sup>1)</sup> Papaverin mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung und Umkrystallisiren des Productes aus wenig heissem Wasser wurde das Papaverinjodmethylat bereitet. Es bildet kleine, weisse Prismen, die Krystallwasser enthalten und bei 65° schmelzen (Goldschmiedt<sup>2)</sup> giebt als Schmelzpunkt 55—60° an). Dieses Salz wurde in Wasser gelöst und mit frisch dargestelltem Chlorsilber geschüttelt. Nach Abfiltriren vom Jodsilber wurde die Lösung des Chlormethylats zur Trockne eingedampft, der Rückstand in concentrirter Salzsäure aufgelöst und mit granulirtem Zinn eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten scheidet sich das Zinndoppelsalz der reducirten Base in weissen Nadeln aus. Dieselben werden in heissem Wasser gelöst und durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Aus der vom Schwefelzinn abfiltrirten Lösung fällt alsdann Natronlauge das freie Methylhydropapaverin in Form eines voluminösen, flockigen, weissen oder schwach gelblichen Niederschlags, welcher durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol gereinigt wird. Die Ausbeute an reiner Base beträgt 50—60 pCt. der Theorie.

<sup>1)</sup> Ueber die Verunreinigungen, welche die Papaverinsorten des Handels enthalten, und über die Darstellung des reinen Alkaloids aus denselben wird später berichtet werden.

<sup>2)</sup> Goldschmiedt, Monatsh. für Chem. 6, 692.

Das *N*-Methyltetrahydropapaverin bildet, aus verdünntem Alkohol oder aus Petroleumäther umkrystallisirt, lange, blendend weisse Nadeln. Es schmilzt bei 115° und löst sich nicht in kaltem, etwas aber in kochendem Wasser, woraus es sich beim Erkalten in Nadeln abscheidet. In kaltem Alkohol ist es ziemlich leicht, in heissem sehr leicht löslich. Von Chloroform wird es ausserordentlich leicht, von Benzol, Aceton, Methylalkohol, Essigester leicht, von Amylalkohol weniger, von Petroleumäther in der Kälte fast nicht, in der Wärme ziemlich schwer aufgenommen. In Alkalien ist es unlöslich. Seine alkoholische Lösung besitzt bitteren Geschmack und stark alkalische Reaction; sie ist ohne Wirkung auf das polarisirte Licht.

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>. Ber. C 70.59, H 7.56, N 3.92.

Gef. » 70.34, 70.39, » 7.64, 7.73, » 4.08.

	Papaverin	Methyltetrahydro- papaverin	Laudanosin
Reine, concentrirte Schwefelsäure	In der Kälte keine Färbung. Bei 110° nimmt die Lösung eine schwache, rosaviolette Farbe an, die bei weiterem Erhitzen immer dunkler wird. Dieselbe bleibt beim Erkalten bestehen	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 Uebergang in's Violette statt, welches allmählich dunkler und schmutziger wird. Die Farbe bleibt beim Erkalten unverändert	Identische Erscheinungen sowohl in Bezug auf die Nuancen, wie auf die Temperaturen, bei denen sie sich ändern
Reagens von Fröhde (Molybdänsäure in concentrirter Schwefelsäure)	Keine Färbung	Rosaviolette Färbung, die allmählich violett, dann braun wird	Ebenso
Reagens von Mandelin (Vanadinsäure in concentrirter Schwefelsäure)	Keine Färbung	Rothbraune Färbung, die bald in Hellbraun übergeht	Ebenso
Reagens von Lafon (Selenige Säure in concentrirter Schwefelsäure)	Gelblich grüne Färbung, nach kurzer Zeit in ein dunkles Grün, später in Violettblau übergehend	Purpurrothe, dann braunrothe Färbung	Ebenso

Mit einigen Alkaloïdreagentien giebt das Methylhydropapaverin charakteristische Färbungen, die, wie vorstehende Tabelle zeigt, von denen des reinen Papaverins sich scharf unterscheiden, mit denjenigen des natürlichen Laudanosins aber vollständig identisch sind.

Die einfachen Salze des Methyltetrahydropapaverins sind in Wasser sehr leicht löslich und krystallisiren schwer. Dampft man eine Lösung der Base in Salzsäure zur Trockne ein, so bleibt ein firnissartiger hygroscopischer Rückstand, welcher über Schwefelsäure sich langsam in ein weisses Pulver verwandelt. Dieses Chlorhydrat schmilzt bei ca. 123°. Es löst sich ausserordentlich leicht in Alkohol und Chloroform, konnte aber aus diesen Lösungen in krystallisirtem Zustande nicht wieder abgeschieden werden. Durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas in die ätherische Lösung der Base fällt das salzsaure Salz in weissen Flocken aus; dieselben zerfliessen aber, sobald sie an die Luft kommen.

Ebenso verhalten sich Sulfat und Nitrat.

Das Platinsalz wird durch Zusatz von Platinchlorid zur Lösung des Chlorhydrats in Form eines gelben, flockigen Niederschlags erhalten. Nach Krystallisation aus heissem Wasser bildet es ein gelbes Pulver, welches unter dem Mikroskop als Aggregat kleiner, abgerundeter, kettenartig angeordneter Kryställchen erscheint. Dieses Salz ist wasserfrei und schmilzt unter Zersetzung bei 160°.

$(C_{21}H_{27}NO_4.HCl)_2PtCl_4$ . Ber. Pt 17.34. Gef. Pt 17.43.

Das Quecksilbersalz krystallisirt aus heissem Wasser in kleinen, weissen Kügelchen, Schmp. 172°.

Das Pikrat wird erhalten, indem die Base in einer kochenden, gesättigten, alkoholischen Pikrinsäurelösung gelöst wird; beim Erkalten scheiden sich breite, durchsichtige, gelbe Tafeln aus, die bei 174° schmelzen.

$C_{21}H_{27}NO_4.C_6H_2(OH)(NO_2)_3$ . Ber. C 55.29, H 5.12.  
Gef. » 55.39, » 5.11.

Das Jodmethylat des Methylhydropapaverins stellten wir durch dreistündiges Kochen einer methylalkoholischen Lösung der Base mit der berechneten Menge Methyljodid dar. Es scheidet sich beim Erkalten in grossen, farblosen Krystallen aus, die durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt werden können. Es schmilzt bei 215–217° und ist in heissem Wasser, Alkohol und Chloroform löslich, in Benzol, Aether und Petroleumäther unlöslich.

$C_{21}H_{27}NO_4.CH_3J$ . Ber. J 25.38. Gef. J 25.08.

Das Jodäthylat wurde auf analoge Weise erhalten. Es bildet, aus wenig Alkohol umkrystallisirt, schöne, bei 202–203° schmelzende Krystalle, welche dieselben Löslichkeitsverhältnisse wie die Methylverbindung zeigen.

## Spaltung des Methyltetrahydropapaverins.

Nachdem verschiedene Versuche, die Spaltung des Methylhydro-papaverins in seine optisch activen Componenten durch Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Camphersäure, sowie durch *Penicillium glaucum* und *Aspergillus niger* zu bewerkstelligen, resultatlos verlaufen waren, fanden wir endlich in der Chinasäure ein geeignetes Mittel.

4.25 g Methylhydro-papaverin und 2.29 g Chinasäure wurden zusammen in möglichst wenig Alkohol in der Wärme gelöst. Beim Erkalten krystallisirten kleine, in Sternen oder Kugeln gruppirte weisse Nadeln eines Salzes, deren Menge ungefähr ein Drittel der angewandten Substanz ausmachte. Dieses Salz erwies sich als in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr leicht löslich, in Aether und Benzol unlöslich. Es wurde aus einem Gemisch gleicher Volumina Benzol und Chloroform umkrystallisirt und so in kleinen, farblosen, durchsichtigen Nadeln vom Schmp. 120° erhalten.

Der so gereinigte Körper ist das fast reine chinasaure Salz des *l*-Laudanosins. Durch Zersetzung desselben mittels Alkali und Umkrystallisiren aus Petroleumäther erhielten wir eine Base, die denselben Schmp. 89° besass, wie das natürliche rechtsdrehende Laudanosin, und in 97-procentigem Alkohol gelöst sich als stark linksdrehend erwies. Die polarimetrische Bestimmung ergab folgende Zahlen:

0.2026 g Sbst., in 10 ccm Alkohol gelöst:

$$\begin{array}{l} c = 2.4571 \quad l = 100 \quad t = 16^{\circ} \\ \alpha = -1.96^{\circ} \quad [\alpha]_D = -96.74^{\circ}. \end{array}$$

Aus dem alkoholischen Filtrat des chinasauren Salzes konnte durch Zusatz von Aether eine neue Menge Substanz gefällt werden. Die aus dieser Fraction freigemachte Base erwies sich als sehr schwach linksdrehend und wurde, als unvollkommen gespalten, zur Seite gestellt.

Die alkoholische Lösung, die sich bei weiterem Zusatz von Aether nicht mehr trübte, wurde dann zur Trockne eingedampft. Als Rückstand blieb ein amorpher, hellgelber Firniss, welcher auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war. Dieses zweite Salz, das sich also von dem der Linksbasis durch seinen amorphen Zustand und seine Löslichkeit in Aether scharf unterscheidet, ist das chinasaure *d*-Laudanosin. Durch Natronlauge lieferte es eine Base, die ebenfalls bei 89° schmolz und ein fast ebenso grosses, aber entgegengesetztes Drehungsvermögen zeigte:

0.3338 g Sbst., in 15 ccm Alkohol gelöst:

$$\begin{array}{l} c = 2.7214 \quad l = 100 \quad t = 18^{\circ} \\ \alpha = +2.02^{\circ} \quad [\alpha]_D = +90.77^{\circ}. \end{array}$$

Hesse<sup>1)</sup>, welcher das von ihm aus dem Opium isolirte Laudanosin auf sein optisches Verhalten prüfte, giebt folgende Resultate zweier Beobachtungen an:

Angewandt wurde eine Auflösung von Laudanosin in 97-procentigem Alkohol, welche gab:

für  $p = 2.7899$ , bei  $l = 100$  und  $t = 15^{\circ}$ ,

$\alpha = +2.88^{\circ}$ , mithin  $\alpha_j = +103.23^{\circ}$ ,

für  $p = 2$ , bei  $l = 200$  und  $t = 22.5^{\circ}$ ,

$\alpha = +4.20^{\circ}$ , mithin  $\alpha_j = +105.00^{\circ}$ .

Eine von E. Merck bezogene Probe von Laudanosin ergab uns übereinstimmende Werthe, nämlich

0.2446 g Subst., gelöst in 15 ccm Alkohol:

$c = 2.0045$      $l = 100$      $t = 16^{\circ}$

$\alpha = +1.73^{\circ}$      $[\alpha]_D = +106.09^{\circ}$ .

Diese Zahlen liegen etwas höher als diejenigen, die wir bei unseren Präparaten beobachtet haben. Weitere Spaltungsversuche, die wir in gleicher Weise ausführten (es wurden im Ganzen 15 g Methylhydropapaverin verarbeitet), lieferten Producte, deren Drehungsvermögen um die gleichen Zahlen schwankten und durch wiederholtes Umkrystallisiren nicht erhöht werden konnten. Wir entschlossen uns deshalb, die vereinigten Producte dieser verschiedenen Spaltungen nochmals an Chinasäure zu binden, um sie so von den letzten Spuren der racemischen, resp. entgegengesetzt drehenden Verbindungen zu befreien.

Dies gelang bei der Linksbasis in bester Weise. Nach Vermischen derselben mit der berechneten Menge Chinasäure und Lösen des Gemisches in wenig heissem Alkohol, schied sich beim Erkalten ein Salz in wohlausgebildeten Krystallen aus. Dasselbe lieferte eine Base, die scharf bei  $89^{\circ}$  schmolz, und bei der polarimetrischen Beobachtung Zahlen lieferte, die (in entgegengesetzter Richtung) mit denen des natürlichen Laudanosins genau zusammenfallen.

0.2988 g Subst., in 10 ccm Alkohol gelöst:

$c = 3.5960$      $l = 100$      $t = 15^{\circ}$

$\alpha = -3.15^{\circ}$      $[\alpha]_D = -105.42^{\circ}$ .

Bei der Rechtsbasis war es aber, wegen der weniger günstigen Eigenschaften ihres chinasauren Salzes, nicht möglich, zu einem so guten Resultate zu gelangen. Nach Auflösung der berechneten Mengen von Base und Säure in Alkohol, suchten wir die vorhandenen Beimengungen an Linkssalz durch Fällen mit Aether zu beseitigen. Dieses Mittel konnte, wie von vornherein zu erwarten war, nur schwer zu einer vollständigen Trennung führen. In der That zeigte die nach

<sup>1)</sup> Hesse, Ann. d. Chem. 176, 202

Filtration einer ganz kleinen Menge abgeschiedener Kryställchen aus der ätherischen Lösung isolirte Base ein nur wenig höheres, noch um  $7^{\circ}$  unter dem Werthe des natürlichen Laudanosins liegendes Drehungsvermögen.

0.1864 g Subst., in 10 ccm Alkohol gelöst:

$$\begin{array}{l} c = 2.2644 \quad l = 100 \quad t = 15^{\circ} \\ \alpha = +1.84^{\circ} \quad [\alpha]_D = +98.71^{\circ} \end{array}$$

Trotz dieses Unterschiedes glauben wir, das von uns erhaltene *d*-Methyltetrahydropapaverin als identisch mit dem Opiumlaudanosin ansprechen zu dürfen. Der Beweis dieser Identität geht übrigens aus folgendem Versuche hervor:

0.05 g Opiumlaudanosin (Schmp.  $89^{\circ}$ ) und 0.05 g *l*-Methylhydropapaverin (Schmp.  $89^{\circ}$ ) wurden vermischt, in Alkohol gelöst, die Lösung kurze Zeit aufgeköcht und dann mit Wasser versetzt. Es bildete sich fast augenblicklich ein krystallinischer Niederschlag, dessen Menge 0.07 g betrug. Der so entstandene Körper zeigte nicht nur das gleiche Aussehen wie das racemische Methyltetrahydropapaverin, sondern auch genau denselben Schmp.  $115^{\circ}$ . Das daraus dargestellte Pikrat schmolz ebenfalls übereinstimmend bei  $174^{\circ}$ .

Im Uebrigen decken sich die Eigenschaften des von uns erhaltenen *d*-Laudanosins mit den von O. Hesse für das Opiumalkaloïd angegebenen. Wie Letzteres bildet unsere Base aus warmem Petroleumäther kleine, weisse, sternförmig gruppirte Nadeln, die bei  $89^{\circ}$  schmelzen. In Alkohol und Petroleumäther ist sie leichter löslich als die racemische Verbindung. Aceton und Chloroform lösen sie sehr leicht, Aether und Benzol ziemlich leicht auf. Ihre alkoholische Lösung besitzt bitteren Geschmack und reagirt stark alkalisch. Mit concentrirter Schwefelsäure und mit den Reagentien von Fröhde, Lafon und Mandelin giebt sie Färbungen, die mit denjenigen identisch sind, die wir für das natürliche Alkaloïd und für die racemische Base angegeben haben.

Dasselbe gilt auch für das *l*-Laudanosin, dessen Eigenschaften wir mit denen der Rechtsbase vollständig identisch gefunden haben.

#### Physiologische Eigenschaften des Laudanosins.

Wegen der grossen Seltenheit des Opiumlaudanosins ist die Wirkung dieses Alkaloïds auf den thierischen Organismus bisher kaum untersucht worden. Unseres Wissens finden sich in der Literatur nur zwei ganz flüchtige Beobachtungen über diesen Gegenstand<sup>1)</sup>. Hr. Dr. A. Babel, Assistent am hiesigen Laboratorium für allgemeine Therapie, unternahm auf unsere Veranlassung das physiologische Studium des

<sup>1)</sup> Wortmann, Beitrag zur Kenntniss des Laudanosins. Marburg 1874. Falck, Leipzig. Physiol. Arbeiten 11, 25.

**Laudanosins aus Papaverin.** Seine Beobachtungen, über welche er am anderen Orte<sup>1)</sup> bereits ausführlich berichtet hat, bezogen sich bis jetzt nur auf die racemische Verbindung. Es bleibt weiteren Versuchen vorbehalten, festzustellen, ob und in welcher Weise die physiologischen Eigenschaften bei den activen Modificationen eine Veränderung erleiden.

Aus der Abhandlung von Hrn. Babel entnehmen wir nur folgende Schlussfolgerungen:

Das inactive Laudanosin ist weit giftiger als das Papaverin. In Bezug auf die toxische Wirkung kann es unter den Opiumalkaloïden nur dem Thebain an die Seite gestellt werden. Der toxische Coëfficient für 1 kg Kaninchen ist 0.021 g.

Das Laudanosin nähert sich ebenfalls dem Thebain insofern, als es tetanische Krämpfe bewirkt, die denjenigen an Intensität kaum nachstehen, welche durch letztgenanntes Alkaloïd und Strychnin hervorgerufen werden.

Dagegen sind die narcotischen Eigenschaften, welche das Papaverin obgleich in wenig hohem Grade besitzt, beim Laudanosin völlig verschwunden.

Die anderen Erscheinungen der physiologischen Action sind bei den beiden Alkaloïden sehr ähnlich.

Genf, Universitätslaboratorium.

### 378. Amé Pictet und A. Rotschy: Ueber inactives Nicotin.

(Eingegangen am 18. Juli.)

Es ist bekanntlich gelungen, eine Anzahl optisch activer Körper durch anhaltendes Erhitzen ihrer Lösungen in die inactiven Formen umzuwandeln. Eine solche Erscheinung haben wir auch beim Nicotin beobachtet; erhitzt man wässrige Lösungen des Monochlorhydrats oder Sulfats in zugeschmolzenen Röhren bei zwischen 180° und 250° liegenden Temperaturen, so wird ihr Drehungsvermögen allmählich kleiner und schliesslich gleich Null.

Die Lösungen, die zu unseren Versuchen dienten, wurden bereitet, indem wir je 10 g Nicotin mit wenig Wasser vermischten, die alkalische Flüssigkeit mit Salzsäure oder Schwefelsäure genau neutralisirten und auf 100 ccm verdünnten. Sie zeigten im 2-Decimeterrohr durchschnittlich folgende Drehung:

für das Chlorhydrat . . .  $\alpha = + 3.19^{\circ}$ ,  
für das Sulfat . . . . .  $\alpha = + 3.38^{\circ}$ .

<sup>1)</sup> Babel, *Revue médicale de la Suisse romande* 19, 657.