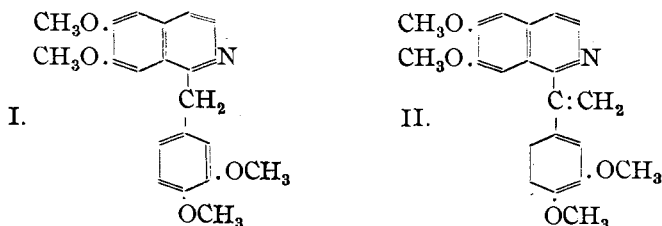


447. Ernst Späth und Nikolaus Polgar: Über Opium-Alkaloide, V.: Pseudo-papaverin und Methylen-papaverin.

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

(Eingegangen am 18. Oktober 1926.)

Das Papaverin, dessen Auffindung wir G. Merck¹⁾ verdanken, wurde bekanntlich durch die Arbeiten von Guido Goldschmiedt²⁾ als ein Isochinolin-Derivat von der Konstitution I erkannt. Vor dieser Klarstellung stand die Frage der Reinheit und der Bruttoformel dieses Alkaloids in mehrfacher Diskussion. Die Einheitlichkeit des Papaverins wurde unter anderem



auch durch Farbenreaktionen bestimmt. Während nach Merck die blauviolette Farbenreaktion, welche diese Base mit konz. Schwefelsäure gab, für dieses Alkaloid charakteristisch sein sollte, kam dieselbe nach O. Hesse³⁾ dem reinen Papaverin nicht zu, sondern wurde durch beigemengtes Papaveramin bedingt. In neuerer Zeit fanden Pictet und Kramers⁴⁾ noch das Kryptopin als farbgebende Komponente dieser Reaktion. Da diese Ergebnisse zeigten, daß den älteren Autoren häufig unreines Papaverin zur Verfügung stand, war es z. T. erklärlich, daß die Ermittlung der Bruttoformel dieser Base bei den verschiedenen Autoren ungleiche Resultate lieferte. G. Merck fand für das Papaverin die Bruttoformel $C_{20}H_{21}O_4N$, welche durch die Aufklärung der Konstitution bestätigt wurde, während O. Hesse für das über das saure Oxalat gereinigte Papaverin die Formel $C_{21}H_{21}O_4N$ ermittelte, die sich mit den Ergebnissen von Beckett und Wright⁵⁾, ferner Claus und Huetlin⁶⁾ deckte. Als aber G. Goldschmiedt⁷⁾ Papaverin, das über das saure Oxalat gereinigt worden war, sorgfältig analysierte, fand er im Gegensatz zu O. Hesse nicht die Formel $C_{21}H_{21}O_4N$, sondern $C_{20}H_{21}O_4N$. Zur Erklärung dieser Divergenz nahm nun O. Hesse an, daß im Opium an Stelle des Papaverins ein ähnlich gebautes Alkaloid von der Formel $C_{21}H_{21}O_4N$, das er Pseudo-papaverin nannte, vorkommen könne. Nach seinen Erfahrungen „fällt die Zeit, zu welcher das Opium ganz besonders ein Papaverin von der Formel $C_{21}H_{21}O_4N$ lieferte, hauptsächlich gegen Ende der 60er und Anfang der 70er Jahre. Später trat wieder das Alkaloid $C_{20}H_{21}O_4N$ auf“.

Daß äußere Verhältnisse auf alkaloid-führende Pflanzen hinsichtlich der Ausbeute an Basen und der Zusammensetzung des Basen-Gemisches manchmal großen Einfluß ausüben können, ist längst bekannt. So konnten Späth, Mosettig und Tröthandl⁸⁾ zeigen, daß *Corydalis cava*, die in

¹⁾ A. 66, 125 [1848], 73, 50 [1850]. ²⁾ M. 9, 778 [1888].

³⁾ A. 153, 47 [1870]. ⁴⁾ B. 43, 1329 [1910]. ⁵⁾ Soc. 29, 652 [1876].

⁶⁾ B. 18, 1576 [1885]. ⁷⁾ M. 6, 667 [1885]. ⁸⁾ B. 56, 875 [1923].

der Nähe von Wien gesammelt worden war, nur wenig Corydalin, dagegen größere Mengen *d*-Tetrahydro-palmatin enthielt, während andere Autoren aus Material anderer Provenienz in der Hauptsache Corydalin gewonnen hatten. Dieselben Verhältnisse konnten auch beim Opium hinsichtlich seines Gehaltes an Papaverin und einem ähnlichen Alkaloid vorliegen; doch schien es notwendig, vor dieser Schlußfassung das Pseudo-papaverin Hesses mit Papaverin zu vergleichen. Die Untersuchung dieser beiden Basen war möglich, da uns durch die Freundlichkeit des Hrn. Direktors A. Weller, Frankfurt a. M.⁹⁾, zwei kleine Proben von Pseudo-papaverin aus der Sammlung O. Hesse zur Verfügung standen. Wir haben eine Reihe von Derivaten dargestellt und die Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte derselben bestimmt. Die erhaltenen Resultate sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

	Papaverin Schmp. (°)	Pseudo-papaverin Schmp. (°)	Misch-Schmp. (°)
Base	147—148	147—148	147—148
Chlorhydrat	225—226	224—225	224—225
Pt-Salz	212—213	212—213	212—213
Bromhydrat	213—214	212—213	213—214
Pikrat	186—186.5	186—186.5	186—186.5
Oxalat	201.5—202	201—201.5	201—201.5

Die Versuche zeigen eindeutig, daß Hesses Pseudo-papaverin mit Papaverin identisch ist. Der Ausdruck „Pseudo-papaverin“ kann daher aus der chemischen Literatur gestrichen werden.

Eine Verbindung von der Formel $C_{21}H_{21}O_4N$, welche O. Hesse für das sog. Pseudo-papaverin annahm, erhält man nach Königs¹⁰⁾, wenn man auf Papaverin Formaldehyd einwirken läßt. Dieser Autor nennt dieses Umwandlungsprodukt des Papaverins Methylen-papaverin. Bevor uns das Hessesche Pseudo-papaverin zur Verfügung stand, haben wir das Methylen-papaverin untersucht, weil diese Basen identisch sein konnten, und weil die Bildung des Methylen-papaverins in der Pflanze durch Einwirkung von Formaldehyd auf Papaverin plausibel erschien. Nach der Beschaffung von Pseudo-papaverin konnten wir aber die Nicht-Identität dieser Basen sofort feststellen. Da Königs die Konstitution des Methylen-papaverins nicht ermittelt hat, wurde diese Lücke von uns ausgefüllt. Aufschluß gab die Oxydation des Methylen-papaverins mit Kaliumpermanganat, wobei in reichlicher Menge Papaveraldin erhalten werden konnte. Bei der katalytischen Hydrierung wurden 2 Wasserstoff-Atome leicht aufgenommen unter Bildung von Dihydro-methylen-papaverin. Mit Rücksicht auf die Konstitution des Papaverins und des Papaveraldins und im Hinblick auf die Bruttoformel des Methylen-papaverins kann dieser Base nur noch die Konstitution II zukommen. Die in α -Stellung zum Stickstoff befindliche Methylengruppe am Isochinolin-Kern des Papaverins besitzt demnach gegen Aldehyde dieselbe Reaktionsfähigkeit wie Methylengruppen, die in α - oder γ -Stellung am Chinolin-Kern haften.

⁹⁾ Hrn. Direktor Weller sei auch an dieser Stelle bestens gedankt.

¹⁰⁾ B. **32**, 3612 [1899].

Beschreibung der Versuche.

Vergleich des Pseudo-papaverins mit Papaverin.

Zur Verfügung standen zwei Proben zu 0.1 g Pseudo-papaverin-Chlorhydrat, die beide aus der Präparaten-Sammlung von O. Hesse stammten.

Pseudo-papaverin-Chlorhydrat schmolz bei 224—225° mit Bläschenbildung und knapp vorangehendem Sintern. Der Schmelzpunkt des Papaverin-Chlorhydrates lag bei 225—226°, wobei gleichzeitig Gasentwicklung eintrat. Das Gemisch der beiden Verbindungen schmolz bei 224—225° unter Bläschenbildung. Wir fanden den Schmelzpunkt des Papaverin-Chlorhydrates etwas höher als G. Goldschmiedt¹¹⁾ ihn angibt (220° bis 221° unter Bläschenbildung). Jedenfalls hängt er von der Geschwindigkeit des Erhitzens etwas ab.

Die aus dem Pseudo-papaverin-Chlorhydrat gewonnene freie Base schmolz nach dem Trocknen im Vakuum bei 147—148°, im Gemisch mit reinem Papaverin vom Schmp. 147—148° bei der gleichen Temperatur.

Papaverin-Bromhydrat hat G. Goldschmiedt durch Umsetzen von saurem Papaverin-Oxalat mit Calciumbromid dargestellt. Zur Gewinnung dieser Verbindung haben wir eine wäßrige Lösung von Papaverin-Chlorhydrat mit einer konz. wäßrigen Lösung von Bromkalium versetzt, wobei sich zunächst eine harzige Fällung abschied. Nach längerem Reiben und Stehenlassen bildeten sich Krystalle, die nach dem Absaugen und Waschen mit wenig Wasser im Vakuum getrocknet wurden. Der Schmelzpunkt lag in Übereinstimmung mit den Angaben von G. Goldschmiedt bei 213—214° unter Bläschenbildung und schwacher Bräunung.

4.270 mg Sbst.: 1.970 mg AgBr. — $C_{20}H_{21}O_4N$, HBr. Ber. Br 19.03. Gef. Br 19.63.

Das aus dem Pseudo-papaverin-Chlorhydrat Hesse in gleicher Weise erhaltene Bromhydrat zeigte denselben Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt.

Den Schmelzpunkt des Papaverin-Pikrates fanden wir zu 186—186.5°, während G. Goldschmiedt 179° und Pictet¹²⁾ 183° angeben. Beim Schmelzen des Papaverin-Pikrates findet Bräunung, aber keine tiefgreifende Zersetzung statt. Das Pikrat des Pseudo-papaverins Hesse schmilzt sowohl für sich als auch im Gemisch mit Papaverin-Pikrat bei 186—186.5° unter Bräunung.

Das in bekannter Weise erhaltene saure Oxalat des Papaverins schmilzt bei 201.5—202° unter Aufschäumen. Das saure Oxalat des Pseudo-papaverins schmolz unter Aufschäumen bei 201—201.5° und gab im Gemisch mit dem sauren Oxalat des Papaverins denselben Schmelzpunkt.

Das Platindoppelsalz des Papaverins wurde durch Versetzen einer mit Salzsäure angesäuerten Lösung von Papaverin-Chlorhydrat mit Platinchlorid als anfangs amorphe, später krystallinisch werdende Fällung erhalten. Die Verbindung schmolz bei 212—213° unter Bläschenbildung.

4.542 mg Sbst.: 0.810 mg Pt. — $(C_{20}H_{21}O_4N)_2, H_2PtCl_6$. Ber. Pt 17.94. Gef. Pt 17.83.

Das Platinsalz des Pseudo-papaverins schmolz bei 212—213° unter Bläschenbildung und nach dem Vermischen mit dem Platinsalz des Papaverins bei der gleichen Temperatur. Der Schmelzpunkt ist von der Geschwindigkeit des Erhitzens etwas abhängig.

Methylen-papaverin.

Das Methylen-papaverin wurde nach Königs durch Erhitzen von Papaverin mit Formaldehyd im Bombenrohr dargestellt. Die Reinigung des rohen Methylen-papaverins durch Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Äther gab uns keine guten Resultate. Wir kamen besser zum Ziele, indem wir die alkoholisch-ätherische Lösung der Base mit Wasser versetzten und

¹¹⁾ M. 6, 675 [1885]. ¹²⁾ B. 42, 2952 [1909].

an der Gefäßwandung, die an die ätherische Schicht grenzte, kratzten, wobei allmählich Abscheidung von Methylen-papaverin eintrat. Nach dem Wiederholen dieses Reinigungsverfahrens schmolz die Base bei 155.5° , während Königs $155-156^{\circ}$ angibt.

Zur Sicherheit haben wir noch das Molekulargewicht nach Rast bestimmt.

0.0052 g Sbst. gaben in 0.0491 g Campher 14.5° Depression.

$C_{21}H_{21}O_4N$. Ber. Mol.-Gew. 351. Gef. Mol.-Gew. 292.

Auch das Platinsalz, das bereits Königs beschreibt, zeigt die erwartete Zusammensetzung.

0.1848 g Sbst.: 0.0327 g Pt. — $(C_{21}H_{21}O_4N)_2, H_2PtCl_6$. Ber. Pt 17.55. Gef. Pt 17.69.

Das Jodmethylat wurde durch 2-stdg. Erhitzen von 0.5 g Methylen-papaverin mit 2 ccm Jodmethyl im Einschlußrohr bei 100° dargestellt und aus heißem Wasser in Krystallen erhalten.

0.0977 g Sbst.: 0.0472 g AgJ. — $C_{22}H_{24}O_4NJ$. Ber. J 25.75. Gef. J 26.11.

Zur Oxydation des Methylen-papaverins wurden 0.5 g dieser Base in verd. Schwefelsäure gelöst und dann so viel Lauge hinzugegeben, bis gerade eine schwache Trübung vorhanden war. Dann wurde langsam unter Umschwenken bei Zimmer-Temperatur die 4 Sauerstoff-Atomen entsprechende Menge 1-proz. $KMnO_4$ hinzugefügt, wobei gegen Ende ein langsamerer Verbrauch des Kaliumpermanganats zu beobachten war. Nun wurde SO_2 eingeleitet und die erhaltene Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt. Das gebildete Papaveraldin geht hierbei als schwache Base aus der schweflige Säure enthaltenden Lösung leicht in das Chloroform. Der beim Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand läßt sich aus Alkohol gut umlösen, wobei 0.34 g des bei 209° schmelzenden Papaveraldins als gelbliche Krystalle erhalten werden konnten. Der Misch-Schmelzpunkt mit Papaveraldin, das aus Papaverin in bekannter Weise dargestellt worden war, lag bei der gleichen Temperatur.

Bei der katalytischen Hydrierung nimmt das Methylen-papaverin sehr leicht 2 Atome Wasserstoff auf. 0.5 g der Base wurden in 25 ccm 10-proz. Essigsäure gelöst und bei Anwesenheit von 0.5 g 4-proz. Palladium-Tierkohle mit Wasserstoff geschüttelt. Binnen wenigen Minuten wurden 36.9 ccm (25° , 748 mm) aufgenommen, während für die Absättigung einer Doppelbindung 35.16 ccm berechnet werden können. Das filtrierte Reaktionsgemisch wurde mit Soda-Lösung versetzt, wobei eine ölige, später krystallinisch werdende Fällung erhalten wurde. Nach Umlösen des rohen Dihydro-methylen-papaverins aus Äther wurde der Schmp. 154° beobachtet. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigte eine starke Depression.

3.120 mg Sbst.: 8.225 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{21}H_{23}O_4N$. Ber. CH_3O 35.12. Gef. CH_3O 34.83.