

Untersuchungen über Papaverin.

II. Abhandlung.

Von **Dr. Guido Goldschmidt.**

(Mit 5 Holzschnitten.)

(Aus dem Universitätslaboratorium des Prof. v. Barth.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 16. Juli 1885.)

Feststellung der Zusammensetzung des Papaverins.

In der ersten Abhandlung dieser Untersuchungen¹ habe ich in Erinnerung gebracht, dass die von Merck,² dem Entdecker des Papaverins, für dieses Alkaloid aufgestellte Formel $C_{20}H_{21}NO_4$, zu welcher auch die späteren Arbeiten Andersen's³ Jörgensen's⁴ und How's⁵ geführt hatten, von Hesse⁶ durch die Formel $C_{21}H_{21}NO_4$ ersetzt worden ist. Zu demselben Resultate wie Hesse kamen auch Beckett und Wright.⁷

Es ist bei dieser Gelegenheit schon darauf hingewiesen worden, dass die neue Hesse'sche Formel nicht allgemein acceptirt worden ist, und in der That musste man bei eingehender Analyse der einschlägigen Literatur zugestehen, dass zum Mindesten Zweifel an der Richtigkeit derselben gestattet seien. Diese Zweifel konnten aus verschiedenen Umständen hergeleitet werden, von welchen aber folgender vorerst der schwerstwiegende war: Der Platingehalt des Papaverinchlorplatinates⁸ wurde von

¹ Monatshefte für Chemie VI, pag. 372.

² Liebig's Annalen LXVI, pag. 125 und LXXIII, pag. 50.

³ Liebig's Annalen XCIV, pag. 235.

⁴ Journal für prakt. Chem. [2] 2, pag. 441.

⁵ Liebig's Annalen XCII, pag. 336.

⁶ Liebig's Annalen CLIII, pag. 75 und Suppl. VIII, pag. 289.

⁷ Journal of the chemical society, 1876, I, pag. 653.

⁸ Elementaranalysen der Chlorplatinates sind nur von Merck ausgeführt worden.

Merck, Andersen, Hesse und Jörgensen sehr genau übereinstimmend gefunden, und Hesse macht ausdrücklich darauf aufmerksam, dass diese zahlreichen Bestimmungen genau den von der Formel mit 21 Kohlenstoffatomen geforderten Werth ergeben haben. Diese Zahlen erhalten aber sofort eine andere Bedeutung, wenn man die theoretischen Percentzahlen der zwei in Betracht kommenden Formeln mit Zugrundelegung des seither corrigirten Atomgewichtes des Platins berechnet. Alle diese Zahlen sprechen dann übereinstimmend zu Gunsten der Formel mit 20 Kohlenstoffatomen.

Da ich vor Kurzem als Oxydationsproduct des Papaverins neben den in der ersten Abhandlung beschriebenen Substanzen einen basischen Körper der Zusammensetzung $C_{20}H_{19}NO_5$ ¹ aufgefunden habe, dessen ausführliche Besprechung in einer folgenden Mittheilung bald geschehen soll, so war es für mich von besonderer Wichtigkeit, die Zusammensetzung des Papaverins festgestellt zu wissen, um zu erfahren, ob bei dieser neuen Base das Kohlenstoffgerippe des Papaverins noch intact erhalten ist, oder ob dieselbe schon das Product eines mässigen Abbaues ist. Die nachstehend beschriebenen Versuche, an einer grossen Anzahl von Verbindungen durchgeführt, beweisen mit ganz zweifelloser Sicherheit, dass Ersteres der Fall ist, dass mithin Papaverin nach der Formel $C_{20}H_{21}NO_4$ und nicht, wie Hesse behauptet, nach $C_{21}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt ist.

Es wurde zunächst käufliches Papaverin gereinigt und analysirt und aus diesem bei verschiedenen Operationen erhaltenen, bei der Analyse übereinstimmende Werthe gebenden Materiale, Salze, Doppelsalze und sonstige Derivate dargestellt. Ich habe hiebei die Wahl so getroffen, dass von Vertretern der beiden Formeln bereits beschriebene Substanzen zur Controle herangezogen wurden; ausserdem wurden eine grössere Anzahl neuer Verbindungen dargestellt. Allen Berechnungen liegen die von Lothar Meyer und Seubert² empfohlenen Atomgewichte zu

¹ Diese Substanz hat dieselbe Zusammensetzung wie Hesse's aus dem Opium isolirtes Protopin (Liebig's Ann. (Supl. VIII pag. 318), ist aber davon bestimmt verschieden.

² Die Atomgewichte der Elemente aus den Originalzahlen neu berechnet. Leipzig, Breitkopf u. Härtel, 1883.

Grunde und sind auch die von anderen Forschern ausgeführten und zum Vergleiche beigeetzten Analysen, soweit dies deren Angaben gestatteten, in diesem Sinne umgerechnet worden.

Ich habe es für nöthig gehalten, von allen dargestellten Körpern Elementaranalysen auszuführen, nachdem es mir unzureichend schien, so wie dies grösstentheils durch Hesse geschehen ist, nur Metall- oder Haloidbestimmungen zur Entscheidung der Frage zu benützen, wo die Differenzen für die beiden in Betracht kommenden Formeln gering sind, während sich im Kohlenstoffgehalte durchwegs eine Differenz von mehr wie ein Percent ergibt.

Alles zu diesen Untersuchungen verwendete Papaverin war in verschiedenen Sendungen aus der Fabrik von Merck in Darmstadt bezogen. Die ersten zwei Präparate, welche ich erhielt, hatten den Schmelzpunkt 147° und erwiesen sich als nahezu rein, insoferne als das käufliche Alkaloid nach einmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol bei der Analyse Zahlen lieferte, die denjenigen, welche die später als richtige erkannte Formel des Papaverins fordert, sehr nahe kommen. (Anal. I. und II.) Eine spätere Lieferung, welche übrigens, so wie die früheren, rein weiss war, verflüssigte sich schon bei 138° und enthielt nicht unbeträchtliche Mengen Narcotin, das theilweise schon durch Umkrystallisiren aus Alkohol abzuschneiden war. Dem entsprechend war die bei der Analyse gefundene Kohlenstoffmenge im Vergleiche zu jener des Papaverins nicht unbedeutend vermindert. (Anal. III.) Dieses Präparat färbte sich auch mit kalter Schwefelsäure viel intensiver violett als die beiden anderen.

- I. 0.2470 Grm. Substanz gaben 0.6360 Grm. Kohlensäure und 0.1416 Grm. Wasser.
 II. 0.2017 Grm. Substanz gaben 0.5261 Grm. Kohlensäure und 0.1138 Grm. Wasser.
 III. 0.2769 Grm. Substanz gaben 0.7072 Grm. Kohlensäure und 0.1457 Grm. Wasser.

In 100 Theilen gefunden:

	I	II	III
C . . .	70.22	71.13	69.65
H . . .	6.38	6.27	5.85

Wie nachstehende Zahlen zeigen, kann es nicht zweifelhaft sein, welche von den beiden strittigen Formeln dem Papaverin thatsächlich zukömmt.

	Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4$	Gefunden im Mittel	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4$
C	71·78	70·56	70·78
H	6·00	6·30	6·21
N	4·00	4·20	4·14

Diesen Zahlen stelle ich zum Vergleiche die bei den früheren Untersuchungen erhaltenen zur Seite.

	Merck					Andersen			
C . .	70·68	70·47	70·62	—	70·71	70·68	70·58	—	—
H . .	6·50	6·32	6·65	—	6·29	6·46	6·46	—	—
N . .	—	—	—	4·75	—	—	—	4·40	3·96

	Hesse			
C	71·81	71·72	71·82	—
H	6·02	6·06	5·97	—
N	—	—	—	4·26

	Beckett und Wright								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
C . . .	71·86	71·74	71·52	71·43	71·37	—	—	70·06	70·98
H . . .	6·50	6·43	6·49	6·54	6·58	—	—	6·34	6·35
N . . .	—	—	—	—	—	3·82	3·99	—	—

Es geht hieraus hervor, dass Merck und Andersen reines Papaverin in Händen hatten, Hesse hingegen nicht. Aus den Analysen von Beckett und Wright, von welchen I bis V sich auf fortschreitend neuen Reinigungsversuchen unterworfenen Substanz beziehen, lässt sich die gleichzeitig fortschreitende Annäherung an die richtigen Werthe entnehmen. Die Analysen VII und VIII betreffen eine Substanz, die zwar nicht durch das Oxalat gereinigt, aber sehr häufigem Umkrystallisiren aus Benzol unterzogen worden war und die auch ziemlich rein gewesen zu sein scheint.

Das reine Papaverin hat die bekannten Eigenschaften; es färbt sich mit concentrirter Schwefelsäure in der Kälte nicht im

Mindesten, beim Erwärmen sehr intensiv violett. Es ist selbst im kochenden Wasser nur spurenweise löslich, leicht hingegen in kochendem Alkohol, Benzol und in Essigsäure, etwas weniger leicht in Äther. Aus allen diesen Lösungsmitteln scheidet es sich beim Erkalten in kleinen weissen Nadeln aus. Man kann aber Papaverin leicht in glashellen, schön ausgebildeten, bis nahezu 1 Ctm. langen Prismen erhalten, wenn man es in einem Kolben am Wasserbade in Alkohol auflöst und der Lösung dann so viel Äther zusetzt, dass beim Erkalten der Flüssigkeit nichts ausfällt. Lässt man dann den Kolben mit einem dichten Wattepropf verschlossen stehen, so dass das Lösungsmittel nur sehr langsam verdampft, so schießt das Alkaloid dann in prachtvollen Krystallen an. Dieselben schmelzen bei 147—148°.

Herr Heinrich Baron v. Foullon, Adjunct der k. k. geologischen Reichsanstalt, hatte die Güte, die krystallographische Untersuchung dieser Krystalle und auch die aller anderen von mir dargestellten und hiezu geeigneten Verbindungen des Papaverins auszuführen und mir hierüber die in dieser Abhandlung mitgetheilten Beobachtungen zur Verfügung zu stellen. Ich nehme Anlass, diesem Herrn hiefür an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank zu sagen.

„Krystallsystem: Rhombisch.

Elemente: $a : b : c = 0.3193 : 1 : 0.4266$.

Formen: b (010), d (011), m (110).

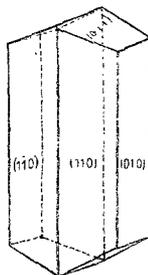
Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
$b m$ (010) (110)	72°17.6'	—
$b d$ (010) (011)	66°53.7'	—
$m d$ (110) (011)	83°10.9'	83° 8.7'
$m d^1$ (110) (0 $\bar{1}$ 1)	96°53.2'	96°51.3'
$d d^1$ (011) (0 $\bar{1}$ 1)	46°15'	46°12.6'
$m m'$ (110) (1 $\bar{1}$ 0)	144°35.2'	144°34.2'

In Fig. 1 ist der Habitus der Krystalle dargestellt.

Es sei für alle weiteren angeführten Winkel gleich hier bemerkt, dass die gegebenen Werthe Mittelwerthe sind, die aus der Messung von mindestens drei Krystallen resultirten. Für die Fundamentalwinkel wurde das Mittel aus allen einschlägigen Werthen genommen, so dass für den angeführten speciellen Winkel kleine Abweichungen bestehen. Die Anführung dieser und der Grenzwerte, sowie eine Discussion behalte ich mir bis zum Abschluss der Untersuchung der in Aussicht stehenden Reihe vor, wodann auch die nöthigen Daten über Spaltbarkeit und optische Orientirung folgen werden.“

Fig. 1.



Monobrompapaverin.

Dieses Derivat des Papaverins ist schon von Andersen dargestellt worden, der für dasselbe, sowie für dessen bromwasserstoffsäures Salz eine Zusammensetzung ermittelte, die sich von der Merck'schen Formel des Papaverins ableitet. Es wurde durch tropfenweises Zusetzen von Bromwasser zu einer wässrigen Lösung von salzsaurem Papaverin erhalten. Der entstehende Niederschlag, bromwasserstoffsäures Papaverin, wurde mit Ammoniak zerlegt und die abgeschiedene bromirte Base aus Alkohol umkrystallisirt.

Ich habe dieselbe Methode benützt, mit dem Unterschiede, dass ich von dem bromwasserstoffsäuren Papaverin ausging. Indem ich aus Ätheralkohol in derselben Weise, wie diess beim Papaverin geschehen ist, umkrystallisirte, habe ich auch von diesem Körper prachtvolle Krystalle von manchmal beträchtlicher Grösse erzielt. Die Substanz schmilzt bei 144—145°. Bezüglich ihres Verhaltens zu Lösungsmitteln kann ich Andersen's Angaben bestätigen.

Bei der Analyse wurden Zahlen erhalten, welche mit den von der Formel $C_{20}H_{20}BrNO_4$ geforderten übereinstimmen.

I. 0.2170 Grm. Substanz gaben 0.4554 Grm. Kohlensäure und 0.0970 Grm. Wasser.

II. 0.4397 Grm. Substanz gaben 0.2006 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{20}BrNO_4$	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{20}BrNO_4$
	I	II	Andersen	
C 58·46	57·23	—	57·23	57·27
H 4·65	4·97	—	5·02	4·79
Br . . . 18·55	—	19·41	19·45	19·08

Über die Krystallform des Monobrompapaverins wird mir
Nachstehendes mitgetheilt:

„Krystallsystem: Monoklin.

Elemente — so weit berechenbar: $a : b = 0·5496 : 1$
 $\gamma = 103^\circ 22' 2''$,

Formen: c (001), m (110), n (120).

Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
$m \bar{m}^1$ (110) ($\bar{1}\bar{1}0$)	$56^\circ 16'$	—
$m n$ (110) (120)	$18^\circ 45'$	$18^\circ 47' 2''$
$m c$ (110) (001)	$78^\circ 14'$	—
$n c$ (120) (001)	$80^\circ 48'$	$80^\circ 54' 8''$

Das Verhältniss von $a : b$ würde sich einfacher gestalten,
wenn man n als (110) annähme. Während aber m an den kurz
säulenförmigen Kryställchen breit und mit vier Flächen ent-
wickelt ist, tritt n nur ganz schmal als Flächenpaar ($\bar{1}\bar{2}0$) ($\bar{1}\bar{2}0$) auf.“

Salze des Papaverins.

Chlorhydrat. Es ist durch die Untersuchungen Merck's,
Andersen's und Hesse's bekannt, dass diese Verbindung in
ganz ausserordentlich schönen, farblosen, glashellen Krystallen
erhalten werden kann. Ausser durch Auflösen der Base in Salz-
säure, wurde das Salz auch durch Umsetzung von oxalsaurem
Papaverin mit Chlorcalcium erzeugt, und durch Umkrystallisiren

des, aus dem Filtrate vom oxalsauren Kalke Ausgefallenen, aus Wasser oder Weingeist gereinigt. Das Chlorhydrat schmilzt bei 220—221° unter stürmischer Gasentwicklung und Bräunung, wird aber schon bei niederer Temperatur weich.

Die Analyse ergab:

- I. 0·3240 Grm. Substanz gaben 0·7615 Grm. Kohlensäure und 0·1837 Grm. Wasser.
- II. 0·5298 Grm. Substanz gaben 0·2001 Grm. Chlorsilber.
- III. 0·3818 Grm. Substanz gaben 0·1465 Grm. Chlorsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4HCl$	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{21}NN_4HCl$
	I	II	III	
C 65·02	64·09	—	—	63·90
H 5·69	6·31	—	—	5·87
Cl 9·15	—	9·38	9·47	9·44

Von anderen Chemikern wurden bei der Analyse des Chlorhydrats nachstehende Resultate erzielt; dass die von Hesse allein ausgeführte Chlorbestimmung nicht geeignet war, zu Gunsten einer der beiden Formeln zu entscheiden, ist in die Augen fallend.

	Merck			Hesse
C 63·40	63·83	64·00	—	—
H 5·97	6·09	6·17	—	—
Cl —	—	—	9·42	9·31

Herr v. Foullon macht folgende Angaben über die Krystalle:

„Krystallsystem: Monoklin.

Elemente: $a : b : c = 0·8296 : 1 : 0·5835$. $\eta = 92^\circ 20'7$.

Formen: a (100), d (011), m (110).

Krystalle dieser Substanz wurden bereits von Kopp (An. d. Chem. u. Pharm. Bd. 66, 1848, S. 127) und von Pasteur (An. Chim. et Phys. (3) 38, 456. Cit. nach Rammelsberg's Handbuch der krystall. phys. Chem. Bd. II, S. 390) gemessen. Ersterer hielt die Krystalle für rhombisch und gibt die Elemente: $a : b : c = 0·839 : 1 : 0·585$.

Winkel:

Flächen	Messung			Rechnung
	Kopp	Pasteur	Foullon	
$a d$ (100) (011)	—	—	87°58·5'	—
$\bar{a} d$ ($\bar{1}00$) (011)	—	—	92°—	92° 1·5'
$a m$ (100) (110)	—	—	39°49'	39°39·3'
$m m'$ (110) ($\bar{1}10$)	100°	—	100° 2'	100°41·4'
$d d'$ (011) (0 $\bar{1}1$)	60°40'	—	60°29'	—
$m d'$ (110) (0 $\bar{1}1$)	—	—	107° 6'	—
$\bar{d} m'$ (011) ($\bar{1}10$)	—	—	72°54'	72°54'
$m d$ (110) (011)	—	—	69°37·6'	69°37·8'
$d' m'$ (0 $\bar{1}1$) ($\bar{1}10$)	—	—	110°21'	110°22·2'
$o d$ (111) (011)	—	30°45'	30°22'	28°38·1'

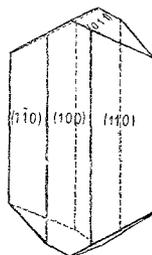
Von 62 mir zu Gebote stehenden Krystallen zeigten nur drei ausser den oben angeführten Formen a , d und m noch eine, jedesmal aber als Einzelfläche. Die eine davon ist, wie obige Tabelle zeigt, jene, welche Pasteur bereits beobachtete, oder steht ihr doch sehr nahe. Es sind nur die Ränder der Fläche scharf ausgebildet, der Mitteltheil ist napfförmig vertieft und trägt die ganze Fläche den Charakter einer der Oberfläche der Mutterlauge parallel entwickelten Form eines schwimmenden Krystalles. Sie dürfte nicht der (111) entsprechen. Von den beiden anderen beobachteten Formen kommt eine der oben erwähnten ziemlich nahe, die zweite ist eine steile Pyramide und sicher eine Anwachfläche. Über beide Arten von Flächen liegt ein umfangreicheres Beobachtungsmaterial vor und soll an einem anderen Orte hierüber Mittheilung gemacht werden.

Nur wenn man Winkelwerthe zur Rechnung benützt, die nicht in der Zone (100) (110) liegen, kommt man zu den befriedigenden Resultaten. Die mangelhafte Übereinstimmung der

gefundenen Werthe für a m (100) (110) und m' (110) ($\bar{1}$ 10) hat in der Beschaffenheit der Prismenflächen ihren Grund, die meist parallel der c -Axe gestreift sind. Bei den Messungen von m zu d kommt dieser Umstand umsoweniger in Betracht, als man Justirfehlern durch genaue Einstellung von d und \bar{d} entgeht. Immerhin ist es bemerkenswerth, dass der von Kopp gefundene und der hier angeführte Werth nahe übereinstimmen, was auf die Gleichartigkeit der Missbildung hinweist.

In Fig. 2 ist der Habitus der Krystalle dargestellt; er gilt auch für das Papaverinbromhydrat, für die eine Form des Jodhydrat und für das Nitrat.“

Fig. 2.



Bromhydrat. Auch dieses Salz wird leicht durch Umsetzung des sauren Papaverinoxalates mit Bromcalcium erhalten. Der ausgefällte oxal-saure Kalk wird abfiltrirt und aus dem Filtrate scheiden sich Krystalle des Bromhydrates von demselben Typus, wie jene des Chlorhydrates ab. Das Salz wird aus Wasser oder stark wässe-rigem Weingeist umkrystallisirt. Es hat einen schwach gelb-lichen Stich und schmilzt bei 213—214° unter Gasentwicklung und vorhergehendem Erweichen. Auch dieses Salz gab bei der Analyse sehr scharf für die Formel mit 20 Kohlenstoffatomen stimmende Zahlen:

I. 0.2236 Grm. Substanz gaben 0.4686 Grm. Kohlensäure und 0.1080 Grm. Wasser.

II. 0.4765 Grm. Substanz gaben 0.2154 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4BrH$	Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4BrH$
	I	II	
C 58.33	57.15	—	57.13
H 5.15	5.36	—	5.25
Br. . . . 18.28	—	19.23	19.04

„Krystallsystem: Monoklin.

Elemente: $a : b : c = 0.8276 : 1 : 0.5778$. $\gamma = 92^\circ 6.7'$.

Formen: a (100), d (011), m (110).

Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
$a d$ (100) (011)	88°10·2'	—
$\bar{a} d$ (100) (011)	91°51'	91°49·8'
$a m$ (100) (110)	39°35·5'	—
$m m'$ (110) (110)	100°46'	100°49'
$d d'$ (011) (011)	59°53·2'	59°55'
$m d'$ (110) (011)	106°50·8'	107° 4·8'
$d m'$ (011) (110)	72°54·2'	72°55·2'
$m d$ (110) (011)	69°55·5'	—
$d' m'$ (011) (110)	109°57'	110° 4·5'

Die Prismenflächen m (110) sind bei dieser Substanz weit besser ausgebildet als bei dem Papaverinchlorhydrat, daher auch die Übereinstimmung der Messung und Rechnung eine entsprechende.“

Jodhydrat. Es wurde wie das Bromhydrat erzeugt. Aus Wasser konnte es nur in kleinen Kryställchen erhalten werden. aus wässrigem Weingeist hingegen leicht in schönen und gut ausgebildeten Krystallen. Das Jodhydrat schmilzt bei 200° unter Gasentwicklung, aber ohne Dunkelfärbung. How¹ hat dieses Salz bereits früher bei einem Versuche Papaverinäthyljodid durch Einwirkung der Componenten in alkoholischer Lösung zu erzeugen dargestellt und aus absolutem Weingeist in rhombischen Krystallen erhalten.

I. 0·2922 Grm. Substanz gaben 0·5488 Grm. Kohlensäure und 0·1264 Grm. Wasser.

II. 0·5341 Grm. Substanz gaben 0·2709 Grm. Jodsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4JH$	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4JH$
	I	II	How	
C 52·61	51·22	—	—	51·39
H 4·60	4·81	—	—	4·72
J 26·49	—	27·40	27·02	27·17

Es folgen die Beobachtungen v. Foullon's:

„Diese Substanz ist dimorph, die beiden Krystallformen sollen mit *A* und *B* bezeichnet werden.

¹ l. c.

A ist isomorph mit dem Papaverinchlorhydrat u. s. w. Die Kryställchen sind winzig klein und waren nur zwei Winkel an mehreren Individuen messbar:

$$am (100) (110) = 39^{\circ}59'5''$$

$$dd' (011) (0\bar{1}1) = 60^{\circ} 3'7''$$

Aus verdünntem Alkohol schiessen beide Formen an; *B* waltet aber vor, ist schwach gelblich und tafelförmig nach *c* (001). Aus Wasser wurde nur die Form *B* erhalten, sie ist hier kurz säulenförmig nach *m* (110), die fast farblosen Krystalle sind aber mikroskopisch klein und konnten nicht gemessen werden. Versuche von Papaverinchlorhydrat und Bromhydrat aus verdünntem Alkohol die zweite Form zu erhalten, führten zu keinem Resultate. Nach der oben angeführten Beobachtung stünde zu erwarten, dass aus absolutem Alkohol das Jodhydrat nur in der Form *A* auskrystallisirt.

Form *B*. Anschuss aus verdünntem Alkohol.

Krystallsystem: Monoklin.

Elemente: $a : b : c = 1.3050 : 1 : 2.1222$. $\eta = 91^{\circ}0'8''$.

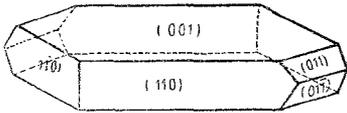
Formen: *c* (001), *d* (011), *m* (110).

Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
<i>cd</i> (001) (011)	64°46'	—
<i>mm'</i> (110) ($\bar{1}10$)	74°52'	74°56'
<i>m\bar{m}'</i> (110) ($1\bar{1}0$)	105° 4'	—
<i>cm</i> (001) (110)	89°23'	—
<i>c\bar{m}</i> (001) ($\bar{1}\bar{1}0$)	90°34'	90°37'
<i>md</i> (110) (011)	43°18'	43°44'
<i>\bar{m}d</i> ($\bar{1}\bar{1}0$) (011)	136°35'	136°16'
<i>md'</i> (110) (0 $\bar{1}1$)	135°29'	135°30'6''
<i>\bar{m}d'</i> ($\bar{1}\bar{1}0$) (0 $\bar{1}1$)	44°30'	44°29'4''

In Fig. 3 ist der Habitus der Krystalle wiedergegeben. Häufig sind aber die Flächen d (011) so klein, dass untere und obere nicht aneinander stossen und eine Kante bilden, sondern nur als sehr schwache Abstumpfung der Ecke der Basis mit den Prismen erscheinen.“

Fig. 3.



Nitrat. Merck sagt hierüber, dass es nicht gelinge, es durch Zusammenbringen der Base mit Salpetersäure rein darzustellen, und dass er es daher durch Umsetzung des Chlorhydrates mit salpetersaurem Silber hergestellt habe; Hesse erhielt es durch Einwirkung von salpetersaurem Natrium oder auch von Salpetersäure auf eine essigsäure Lösung von Papaverin; er sagt, ohne das Salz übrigens analysirt zu haben, dass ein Überschuss von Salpetersäure nur dann verändernd auf die Base wirke, wenn derselbe erheblich sei. Nach meinen Erfahrungen kann man das Salz in ganz farblosen, glashellen Krystallen erhalten, wenn man sehr stark verdünnte Salpetersäure zu einem Überschusse von Papaverin hinzufügt und in der Kälte auflösen lässt, das überschüssige Papaverin abfiltrirt und zur Krystallisation eindampft. Erwärmt man es, bevor die Salpetersäure abgesättigt ist, oder hat man gar einen Überschuss davon angewendet, so findet äusserst leicht Gelb- ja sogar Braunfärbung statt; trotzdem krystallisirt das Salz auch dann noch in grossen aber stark gefärbten Krystallen.

Das Salz wurde auch durch Umsetzung von Chlorhydrat mit salpetersaurem Silber nach Merck's Angabe dargestellt; zur Analyse aber sehr schöne glashelle, direct mit Salpetersäure erhaltene Krystalle verwendet. Aus concentrirten heissen Lösungen scheidet sich das Salz zunächst als farbloses Harz ab, welches erst allmählig krystallisirt. Das Nitrat löst sich leicht in warmem Wasser.

I. 0.2576 Grm. Substanz gaben 0.5612 Grm. Kohlensäure und 0.1295 Grm. Wasser.

II. 0.4970 Grm. Substanz gaben bei $B = 7449$ Mm. und bei $t = 26^\circ$, $V = 32.5$ CC. Stickstoff.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4HNO_3$	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4HNO_3$
	I	II	Merck	
C 60·84	59·42	—	60·94	59·68
H 5·32	5·60	—	6·21	5·48
N 6·78	—	7·14	—	6·98

„Krystallsystem: Monoklin.

Elemente: $a : b : c = 0·8178 : 1 : 0·5495$. $\gamma = 94^\circ 9' 8''$.

Formen: a (100), d (011), m (110).

Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
$a d$ (100) (011)	86°21'	—
$\bar{a} d$ ($\bar{1}00$) (011)	93°44'	93°39'
$a m$ (100) (110)	39°12·3'	—
$m m'$ (110) ($\bar{1}10$)	101°40'	101°34·4'
$d d'$ (011) ($0\bar{1}1$)	57°27'	—
$m d'$ (110) ($0\bar{1}1$)	104°41'	104°45·2'
$d m'$ (011) ($\bar{1}10$)	75°19'	75°14·8'
$m d$ (110) (011)	69°25·5'	69°20·1'
$d' m'$ ($0\bar{1}1$) ($\bar{1}10$)	110°36·5'	110°39·9'

Die schwach bräunlich gefärbten Krystalle sind säulenförmig nach der c -Axe und schliessen sich im Habitus vollkommen jenen des Papaverinchlorhydrats etc. an.“

Saures Sulfat. Merck sagt, Schwefelsäure und Salpetersäure verhalten sich zur Base auf dieselbe Weise wie Salzsäure, nur sei es ihm nicht gelungen, Krystalle der entsprechenden Salze von so bedeutender Grösse zu erhalten. Wie bei dem salpetersauren Salze ist diess aber auch beim schwefelsauren nicht schwer erreichbar. Löst man Papaverin in stark verdünnter Schwefel-

säure, und zwar soviel als dieselbe davon aufzunehmen vermag, auf, so krystallisirt beim Erkalten der Lösung nichts aus, und wenn man die Flüssigkeit eindampft oder über Schwefelsäure eindunsten lässt, so wird ebenfalls nichts Krystallinisches erhalten, sondern es bleibt als Trockenrückstand eine farblose, durchsichtige, lackartige Masse zurück, in welcher sich wohl nach langem Stehen Spuren von Krystallisation, zarte, dünne Nadelchen entdecken lassen. Die amorphe Masse ist also jedenfalls neutrales Papaverinsulfat, welches wohl auch unter günstigen Verhältnissen in krystallisirtem Zustande zu erhalten sein dürfte. Von der Analyse desselben wurde abgesehen. Wird eine nicht allzu concentrirte Lösung dieses Neutralsalzes mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, so trübt sich die Flüssigkeit, es setzt sich ein dickes Öl ab, das nach einiger Zeit zu einem aus kleinen Prismen bestehenden Krystallkuchen erstarrt; auch in der darüber stehenden Flüssigkeit bilden sich Krystalle. Schwaches Erwärmen beschleunigt die Abscheidung. Unter günstigen Bedingungen erhält man derbe, gut ausgebildete Prismen, die an Grösse den Krystallen der Halogenhydrate durchaus nicht nachstehen.

Das Salz ist, wie nachstehende Bestimmungen zeigen, das saure Sulfat des Papaverins.

Dasselbe ist wasserfrei.

I. 0.2694 Grm. Substanz gaben 0.5377 Grm. Kohlensäure und 0.1523 Grm. Wasser.

II. 0.6303 Grm. Substanz gaben 0.3374 Grm. schwefelsaures Barium.

In 100 Theilen:

	Berechnet	Gefunden		Berechnet
	für $C_{21}H_{21}NO_4H_2SO_4$	I	II	für $C_{20}H_{21}NO_4H_2SO_4$
C	56.10	54.59	—	54.90
H	5.13	5.45	—	5.27
H_2SO_4 . . .	21.83	—	22.51	22.43

Über das saure Sulfat des Papaverins berichtet von Foullon:

„Krystallsystem: Monoklin.

Elemente: $a : b : c = 0.8311 : 1 : 1.3501$. $\gamma = 92.29.5'$.

Formen: c (001), d (012), p (111).

Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
cd (01) (012)	33°58'	33°59·7'
cp (001) (111)	63° 3'	—
cp_1 (001) ($\bar{1}11$)	66°14'	—
$p_1\bar{p}$ ($\bar{1}11$) ($\bar{1}\bar{1}1$)	71°36'	—
$p\bar{p}_1$ (111) ($1\bar{1}1$)	69°27'	69°30'
dp (012) (111)	46°28'	46° 4·2'
dp_1 (012) ($\bar{1}11$)	48°48'	48°26·6'
$d\bar{p}_1$ (012) ($1\bar{1}1$)	86°30'	86°45·9'

Die Beziehungen gewisser Winkel dieser Substanz zu solchen des schwefelsauren Kali bedürfen keiner besonderen Beleuchtung.

Parallele Verwachsung von mindestens zwei Individuen ist geradezu Regel.“

Saures Oxalat. Es wurde, wie bereits von Hesse, aus den Componenten dargestellt und wiederholt aus Wasser, schliesslich aus Alkohol umkrystallisirt. Hesse hat zur Ermittlung der Zusammensetzung eine Oxalsäurebestimmung gemacht und das Gewicht des aus einer bekannten Menge des Salzes abgeschiedenen Papaverins festgestellt. Die Differenzen, welche sich bei der Berechnung zwischen den von den beiden in Betracht kommenden Formeln geforderten Zahlen ergeben, sind klein und die Methode daher nicht ausreichend zur Entscheidung; ich habe mit derselben ebensowenig zuverlässige Resultate erzielt, wie Hesse.

I. 1·2683 Grm. Substanz gaben 0·1637 Grm. Kalk.

II. 0·4566 „ „ „ 0·3630 „ Papaverin.

In 100 Theilen:

	Berechnet für		Gefunden		Berechnet für	
	$C_{21}H_{21}NO_4C_2O_4H_2$		I	II	Hesse $C_{20}H_{21}NO_4C_2O_4H_2$	
Oxalsäure . . .	20·41	20·74	—	20·36	20·98	
Papaverin . . .	79·59	—	79·50	79·12	79·02	

Die Verbrennung des Oxalates hingegen hat, so wie bei allen bisher aufgeführten Substanzen, unzweifelhaft für die Merck'sche Formel entschieden.

0·2799 Grm. Substanz gaben 0·6304 Grm. Kohlensäure und 0·1386 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4C_2O_4H_2$	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2O_4H_2$
C	62·58	61·42	61·52
H	5·21	5·50	5·36

Bichromat. Wenn man eine Lösung von chlorwasserstoffsaurem Papaverin mit einer Lösung von Kaliumbichromat zusammenbringt, so entsteht ein unter kochendem Wasser weich werdender rothgelber Niederschlag; man erhält die Verbindung in sehr schönen goldgelben langen, glänzenden, weichen Nadeln, wenn man eine kochende, so stark verdünnte Lösung des Chlorhydrates anwendet, dass auf Zusatz der ebenfalls verdünnten, die berechnete Menge Salz enthaltenden Bichromatlösung, kein Niederschlag entsteht. Beim Erkalten krystallisirt dann das Papaverinbichromat aus. Da dieses letztere sehr schwer selbst in kochendem Wasser löslich ist, so ist natürlich eine grosse Flüssigkeitsmenge anzuwenden. In Essigsäure löst sich das Salz leichter und krystallisirt daraus in kürzeren flachen Nadeln. Die Substanz ist lichtempfindlich und färbt sich selbst im diffusen Lichte liegend, schneller im directen Sonnenlichte, an der Oberfläche grünlich. Das Bichromat ist wasserfrei, schmilzt nicht unzersetzt, und dessen Zusammensetzung führt zur Formel mit C_{20} .

I. 0·2425 Grm. Substanz gaben 0·4743 Grm. Kohlensäure, 0·1073 Grm. Wasser und 0·0426 Grm. Chromoxyd.

II. 0·3853 Grm. Substanz gaben 0·0657 Grm. Chromoxyd.

III. 0·2350 „ „ „ 0·0400 „ „

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4H_2Cr_2O_7$	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4H_2Cr_2O_7$
	I	II	III	
C	54·72	53·34	—	53·49
H	4·79	4·91	—	4·91
CrO_3	21·83	23·07	22·45	22·38
			22·38	22·42

Der Versuch, durch Umsetzung des Chlorhydrates mit neutralem chromsaurem Kalium, das neutrale Chromat des Papaverins herzustellen, war erfolglos, es bildet sich zwar hiebei ein weisser krystallinischer Niederschlag, der sich aber als Papaverin leicht erkennen liess, während die wässrige Lösung Kaliumbichromat und Chlorkalium enthielt.

Pikrinsäureverbindung. Man vermischt in der Hitze gesättigte Lösungen von Papaverin und Pikrinsäure in molekularem Verhältnisse, beim Erkalten scheidet sich ein intensiv gelber, einen Stich ins grünliche zeigender Niederschlag ab. Derselbe wird abfiltrirt und aus Alkohol umkrystallirt. Er stellt bei langsamer Ausscheidung schöne, ziemlich grosse, quadratische Tafeln dar. Der Schmelzpunkt liegt bei 179°. Beim Schmelzen findet Schwärzung statt. Die Analyse zeigte, dass auch dieses Derivat sich von der älteren Formel des Papaverins ableitet.

I. 0.2449 Grm. Substanz gaben 0.4912 Grm. Kohlensäure und 0.0969 Grm. Wasser.

II. 0.4082 Grm. Substanz gaben bei $B = 742.6$ und $t = 28.5^\circ$. $V = 39$ CC. Stickstoff.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4C_6H_3(NO_2)_3O$	Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_6H_3(NO_2)_3O$
	I	II	
C 55.84	54.70	—	54.90
H 4.14	4.39	—	4.23
N 9.68	—	10.19	9.89

Papaverinchlorhydrat-Platinchlorid. Dieses Doppelsalz ist schon von Merck, Andersen, Hesse und Jörgensen dargestellt worden, zwar ist es nur von Merck vollständig analysirt worden, aber, wie bereits eingangs hervorgehoben, stimmen die zahlreichen, von den verschiedenen Forschern ausgeführten Platinbestimmungen ausgezeichnet überein, und die gefundenen Zahlen sind mit den von der Formel mit 20 Kohlenstoffen geforderten nahezu identisch, wenn bei Berechnung derselben das richtige Atomgewicht für Platin in Rechnung gesetzt wird. Die Verbindung fällt als hellgelber Niederschlag aus, dessen krystallinische Beschaffenheit nur unter dem Mikroskope mit Sicherheit zu erkennen ist, wenn man die wässrigen Lösungen

von Chlorhydrat und Platinechlorid zusammengesetzt. Die Substanz ist unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther; in grossen Mengen ziemlich concentrirter kochender Salzsäure löst sie sich und fällt in Gestalt kleiner glänzender orangegelber Prismen heraus. Das Chloroplatinat schmilzt bei 198°, bei 190° fängt es an sich dunkel zu färben.

Zur Analyse wurde sowohl der gut gewaschene Niederschlag als das deutlich krystallisirte Product verwendet und hiezu bei 110° getrocknet.

I. 0·2369 Grm. Substanz gaben 0·3830 Grm. Kohlensäure und 0·0934 Grm. Wasser.

II. 0·2988 Grm. Substanz gaben 0·0533 Grm. Platin.

III. 0·6216 „ „ „ 0·1112 „ „

IV. 0·3016 „ „ „ 0·0539 „ „

In 100 Theilen:

Berechnet für $2(C_{21}H_{21}NO_4HCl) + PtCl_4$			Berechnet für $2(C_{20}H_{21}NO_4HCl) + PtCl_4$					
C . . .	45·33		C . . .	44·13				
H . . .	3·96		H . . .	4·05				
Pt . . .	17·52		Pt . . .	17·90				
Gefunden								
	I	II	III	IV				
	44·09	—	—	—				
	4·38	—	—	—				
	—	17·84	17·89	17·87				
	Merck		Anderssen		Hesse		Jörgensen	
C . .	43·84	43·60	43·68	—	—	—	—	
H . .	4·69	4·50	4·47	—	—	—	—	
Pt . .	17·77	17·76	17·88	17·89	17·82	17·71	17·82	17·9

Der Wassergehalt des Chloroplatinates wurde von Hesse im Betrage von 2 Molekülen Krystallwasser bestimmt, was mit meinen Beobachtungen im Einklange ist.

I. 0·6408 Grm. lufttrockener, durch Fällung erhaltener Substanz verloren bei 110° 0·0192 Grm. Wasser.

II. 0·2442 Grm. lufttrockener, durch Fällung erhaltener Substanz verloren bei 110° 0·0073 Grm. Wasser.

III. 0·3123 Grm. aus Salzsäure krystallisirte lufttrockene Substanz
 verloren bei 110° 0·0107 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Berechnet für	Berechnet für
$2(C_{21}H_{21}NO_4HCl)PtCl_4 + 2H_2O$	$2(C_{20}H_{21}NO_4HCl)PtCl_4 + 2H_2O$
H ₂ O 324	H ₂ O 3·31

Gefunden					
I	II	III	Hesse		
3·00	2·99	3·42	3·16	3·37	3·41

Die krystallographische Untersuchung, die Herr v. Foullon auszuführen die Güte hatte, ergab:

„Die winzig kleinen, orangeröthen Kryställchen besitzen rhombischen Habitus und haben beide Endflächen (100) (010) dazwischen ein Prisma *hko* und endlich ein Doma (*hol*). Die Auslöschung auf den Pinakoiden ist gerade. Ein Theil der Individuen ist säulenförmig nach der *c*-Axe, andere sind dicke Blättchen nach (010), bei denen eine Längsentwicklung nach der *c*-Axe nicht statt hat. Nicht selten ist an die Domenkante eines so tafelförmigen Individuums ebenfalls wieder mit der Domenkante ein langsäulenförmiges angewachsen, d. h. die Krystalle reihen sich in der Richtung der Axe *c* aneinander. Bei der Kleinheit der Krystalle (die grössten erreichen kaum 0·3 Mm. Länge) kann man natürlich die Flächen beider Individuen durch das Goniometerfernrohr sehen und spiegeln lassen, und da gewahrt man denn sofort, dass die Individuen nicht parallel verwachsen sind, sondern die Flächen der Prismenzone um 0·5—1·5° gegen einander gedreht sind. Diese Eigenthümlichkeit macht sich auch bei den scheinbar einfachen Krystallen geltend, so dass wenigstens vorläufig nur genäherte Werthe gegeben werden können.

Durch die oben angeführte Verwachsungsart erhält man Winkelfolgen, nach der die Substanz triklin sein müsste, was sie gewiss nicht ist.

	Messung
<i>b</i> (010) (<i>hko</i>)	circa 50°
<i>a</i> (100) (<i>hol</i>)	„ 50°30'
(<i>hol</i>) (<i>h̄ol</i>)	„ 79° „

Das Papaverinchlorhydrat - Quecksilberchlorid wird durch Vermischen der heissen Lösung des Chlorhydrates mit Sublimatlösung, beim Erkalten in Gestalt zarter rhombischer Blättchen erhalten, wie es bereits von Hesse beschrieben worden ist. Aus den Mutterlaugen scheiden sich bei langsamer Verdunstung etwas grössere Krystalle aus, ausserdem manchmal Aggregate von feinen citronengelben Nadelchen, letzteres wahrscheinlich ein basisches Salz; wenn man unter Zusatz von einem Tropfen Salzsäure erwärmt, bis Lösung erfolgt, so scheiden sich beim Erkalten wieder die weissen Krystalle aus. Das Salz ist in Alkohol löslich und krystallisirt daraus in kleinen glasglänzenden Prismen.

Zur Analyse wurde die aus Wasser erhaltene, in Blättchen krystallisirende Substanz benützt und dieselbe im Exsiccator getrocknet.

I. 0.2409 Grm. Substanz gaben 0.4124 Grm. Kohlensäure und 0.0985 Grm. Wasser.

II. 0.7157 Grm. Substanz gaben 0.1639 Grm. Schwefelquecksilber.

III. 0.6548 Grm. Substanz gaben 0.3636 Grm. Chlorsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für $2(C_{21}H_{21}NO_4HCl)HgCl_2$	Gefunden			Berechnet für $2(C_{20}H_{21}NO_4HCl)HgCl_2$
	I	II	III Hesse	
C . . . 48.17	46.68	—	—	46.95
H . . . 4.21	4.54	—	—	4.31
Hg . . 19.14	—	19.46	20.85	19.59
Cl . . 13.55	—	—	13.73	13.24

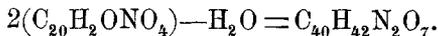
„Der Habitus der Krystalle ist triklin. Es lassen sich nicht alle Winkel messen, da ein Theil der Flächen matt bis rauh ist, andere treppenförmigen Aufbau besitzen. Es sind Säulchen nach der Axe c , die Fläche b (010) ist breit.

Es sind a (100), b (010), c (001) und zwei Prismen (hko), (pqo) vorhanden.

$a b$ (100) (010)	circa	86° ?
$b c$ (010) (001)	"	$54\frac{1}{2}^\circ$
a (100) (hko)	"	$26\frac{1}{2}^\circ$
a (100) (pqo)	"	$29\frac{1}{2}^\circ$

Diese Angaben beziehen sich auf wenig Messungen und haben daher nur geringen Werth.“

Papaverinchlorhydrat-Zinkchlorid. Das Doppelsalz wird wie die beiden vorstehend beschriebenen erhalten; es krystallisirt aus Wasser in äusserst dünnen, rechtwinklig begrenzten, farblosen Blättern. Manchmal finden sich als späterer Anschuss auf denselben kleine Mengen kleiner Kryställchen anderer Art; diess ist namentlich der Fall, wenn die Mutterlauge zur Krystallisation eingeengt wird. Aus Weingeist schießt die Substanz bei langsamer Verdunstung in sehr grossen gelblichen Tafeln an. Wird die Substanz bei 100° getrocknet, so findet ein geringer Gewichtsverlust statt, der um so grösser wird, je höher die Temperatur gesteigert wird und je länger die Substanz derselben ausgesetzt wird. Die Gewichtsverluste, welche bei zahlreichen Bestimmungen sich ergeben haben, zeigten für Temperaturen zwischen 100 und 115° Schwankungen von 2—4% der Substanzmenge. Durch einen besonderen Versuch wurde festgestellt, dass der Gewichtsverlust wirklich Wasser ist. Trotzdem enthält das Zinkdoppelsalz kein Krystallwasser, sondern das Wasser stammt von einer, durch Einwirkung von Zinkchlorid auf Papaverinchlorhydrat hervorgebrachten Zersetzung. Veranlasst wurde dieser Controlversuch durch den Umstand, dass die bei einer bestimmten Temperatur zur Gewichtskonstanz getrockneten Substanzmengen, bei der Elementaranalyse einen viel zu hohen Kohlenstoffgehalt ergaben, eine Procentzahl, welche sogar jene von Hesse's Formel geforderte überstieg. Berechnete man aber den Kohlenstoffgehalt in Beziehung auf die lufttrockene Substanz, so stellte sich genügende Übereinstimmung mit der 20 Kohlenstoffatome enthaltenden Formel heraus. Es ist dies nicht erstaunlich, nachdem E. L. Mayer¹ constatirt hat, dass sogar Lösungen von chlorwasserstoffsauerm Papaverin und Chlorzink bei 115° auf einander einwirken. Mayer hat aus dem Einwirkungsproducte eine Base isolirt, für welche er nachstehende Bildungsweise in Anspruch nimmt:



Wenn diese Gleichung, in welcher für Papaverin eine schon von Hesse mit Recht beanständete Formel aufgestellt wird, auch

¹ Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. IV, pag. 128.

gewiss unrichtig ist, so scheint mir doch Hesse etwas zu weit zu gehen, wenn er annimmt, dass das von Mayer analysirte Chlorhydrat nichts anderes als Papaverinchlorhydrat gewesen sei. Mayer's Analyse stimmt zwar annähernd mit der Zusammensetzung desselben unter Voraussetzung der Richtigkeit der von Hesse aufgestellten Formel; nachdem aber diese sich nun als unrichtig erwiesen, so ist diese Übereinstimmung eher ein Beweis gegen als für die Identität. Auch geht aus dem Inhalte von Mayer's Abhandlung, obwohl er hierüber nichts ausdrücklich mittheilt und auch keine Analysen seinerseits vorliegen, hervor, dass er sein Ausgangsmateriale nicht, als nach Hesse's Formel, dessen Abhandlung damals bereits erschienen war, zusammengesetzt betrachtete.

Bei der Analyse des aus Alkohol erhaltenen Präparates wurden folgende Resultate erhalten:

- I. 0.2950 Grm. Substanz gaben 0.5898 Grm. Kohlensäure und 0.1441 Grm. Wasser.
 II. 0.3805 Grm. Substanz gaben 0.0345 Grm. Zinkoxyd.
 III. 0.6720 Grm. Substanz gaben 0.0717 Grm. Schwefelzink.

In 100 Theilen:

Berechnet für $2(C_{21}H_{21}NO_4HCl)ZnCl_2$	Gefunden			Berechnet für $2(C_{20}H_{21}NO_4HCl)ZnCl_2$
	I	II	III	
C 55.31	54.52	—	—	54.11
H 4.84	5.42	—	—	4.97
Zn 7.14	—	7.27	7.15	7.33

Die von Herrn v. Foullon ausgeführte krystallographische Untersuchung ergab nachstehende Resultate:

„Krystallsystem: Tetragonal.

Elemente: $a : a : c = 1 : 1 : 0.8421$.

Formen: a (100), b (010), c (001), p (111).

Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
cp (001) (111)	32°38'	—
ap (100) (111)	67°35'	67°40'

Diese höchst interessante Substanz bildet Blättchen nach c , es kann deren Einaxigkeit leicht constatirt werden. Die Kryställchen sind von licht schwefelgelber Farbe und fluoresciren gelbgrün. Die Oberfläche von c (001) besitzt eine äusserst zarte, ungemein scharf geradlinig verlaufende Gitterstructur zweier sich unter 90° schneidender Liniensysteme. Bei sehr starker Vergrösserung tritt ein drittes System, 45° gegen die beiden andern geneigt, in einzelnen Linien hervor. Im auffallendem Lichte erscheinen die Linien als zarte weisse Striche und Punkte. Im durchfallenden erkennt man, dass es aneinander gereihete kleine Vertiefungen sind.

Auch negative Kryställchen beobachtet man, die scharf ausgebildet sind und deutlich den tetragonalen Habitus aufweisen. Sie werden von der ersten und der verwendeten Pyramide und der Basis c gebildet, ob auch a und b vorhanden, lässt sich nicht sehen.“

Durch die vorstehenden Versuche ist also die alte Merck'sche Formel des Papaverins gegenüber der neuen Hesse'schen wieder zur vollen Geltung gebracht und für dieselbe ein so umfangreiches Material, mit so erschöpfenden analytischen Belegen ausgestattet, beigebracht worden, dass deren Giltigkeit wohl als in unanfechtbarer Weise festgestellt zu betrachten sein dürfte. Die bisher mitgetheilten Untersuchungen waren bereits abgeschlossen, als im letzten Hefte der Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft eine Arbeit von Ad. Claus und E. Hütetlin¹ erschien, in welcher unter dem Titel: „Zur Kenntniss des Papaverins“ eine Reihe von Halogenalkyladditionsproducten dieses Alkaloids beschrieben werden. Es ist selbstverständlich, dass ich das Verhalten des Papaverins, dessen Studium ich auf breiter Basis unternommen habe, gegen Halogenalkyle bei meinen Untersuchungen auch in Aussicht genommen hatte; ich hätte auf die Ausführung derselben übrigens gerne verzichtet, wenn die Angaben von Claus und Hütetlin nicht im Widerspruche mit dem bisher dargelegten wären und mir daher Anlass gegeben hätten, die von ihnen dargestellten Verbindungen, zum Theile wenigstens, sofort mit meinem reinen Papaverin hergestellt, nochmals zu studiren.

¹ Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. XVIII, pag. 1576.

Claus und Huetlin's Additionsproducte haben nämlich durchwegs eine Zusammensetzung, die sich von der Hesse'schen Papaverinformel mit 21 Kohlenstoffatomen ableitet und es war daher von hervorragendem Interesse zu erfahren, ob die nur 20 Kohlenstoffatome enthaltende auch bei diesen Verbindungen Stich halten werde.

Haloidalkylverbindungen des Papaverins.

Papaverinmethyljodid. Die Darstellung dieses Körpers geschah so, wie es Claus und Huetlin beschrieben haben, durch Erhitzen der beiden Bestandtheile im geschlossenen Rohre im Wasserbade durch 20 Stunden. Ich habe einen kleinen Überschuss an Jodmethyl über dem berechneten Quantum angewendet. Im Rohre befand sich eine gelbliche, blätterige Krystallmasse; von der Bildung eines rothen Farbstoffes, welchen die genannten Chemiker beobachtet haben, war in diesem Falle nichts zu bemerken; die wässrige Lösung dieser Krystalle war gelb gefärbt; Kochen mit Thierkohle bewirkte, dass sie heller wurde. Es krystallisirten aus derselben grosse Krystalle aus, die nochmals aus stark wässrigem Weingeist umkrystallisirt wurden; man erhält daraus schöne ziemlich grosse, nahezu weisse dicke Blätter, welche nach längerer Zeit etwas gelb werden. Claus und Huetlin erhielten die Verbindung ohne Krystallwasser, während ich, wie aus unten stehenden Bestimmungen ersichtlich ist, vier Moleküle Krystallwasser ermittelte. Diese Forscher geben den Schmelzpunkt der wasserfreien Verbindung als bei 80° liegend an, während ich für die wasserfreie 195° als Verflüssigungstemperatur beobachtete und fand, dass die wasserhältige Substanz schon bei 55—60° schmilzt. Claus und Huetlin beobachteten den Schmelzpunkt des wasserfreien Papaverinäthyljodids, also des nächsthöheren Homologen bei 216°, was die für homologe Substanzen regelmässige Schmelzpunktdifferenz von circa 20° ergibt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass Claus und Huetlin den Schmelzpunkt 80° an einem theilweise verwitterten Präparate gefunden haben. Bezüglich der Löslichkeitsverhältnisse sind die Angaben der beiden wiederholt genannten Chemiker zu bestätigen.

I. 0.2834 Grm. bei 110° getrockneter Substanz gaben 0.5406 Grm. Kohlensäure und 0.1309 Grm. Wasser.

II. 0·5721 Grm. bei 110° getrockneter Substanz gaben 0·2771 Grm. Jodsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4CH_3J$	Gefunden					Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4CH_3J$
	I	II	Claus u. Huetlin			
C . . . 53·55	52·02	—	—	—	—	52·39
H . . . 4·89	5·13	—	—	—	—	5·00
J . . . 25·73	—	26·20	25·45	25·61	25·49	26·37

Zur Bestimmung des Wassergehaltes der Krystalle wurden dieselben aus der Mutterlauge genommen, und da sie rasch verwittern, wiederholt zwischen neuen Lagen Filtrirpapieres gepresst und dann die einzelnen Proben, in derselben Reihenfolge, in welcher sie hier angeführt werden, gewogen. Es zeigt sich hiebei ein bei den successive gewogenen Proben langsam abnehmender, um den Betrag von vier Molekülen schwankender Wassergehalt.

I. 0·2716 Grm. Substanz verloren bei 110° getrocknet 0·0378 Grm. Wasser.

II. 0·4810 Grm. Substanz im Vacuo über Schwefelsäure auf Gewichtskonstanz getrocknet, verloren 0·0663 Grm. Wasser.

III. 0·6595 Grm. Substanz verloren bei 110° getrocknet 0·0874 Grm. Wasser.

IV. 0·3226 Grm. Substanz verloren bei 110° getrocknet 0·0392 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4CH_3J+4H_2O$
	I	II	III	IV	
H ₂ O . . .	13·91	13·79	13·25	12·12	13·02

Beim Trocknen bei 110° bleibt die Substanz als durchsichtige glasartige, etwas gelb gefärbte Masse zurück.

„Die Kryställchen bilden sehr dünne Blättchen, die in grosser Anzahl parallel aneinander gewachsen sind, so dass Messungen, die einigermassen Werth haben sollen, nicht durchgeführt werden können.

Die Blättchen werden von acht Kanten begrenzt, wovon vier kürzer, vier länger sind; kürzere und längere schneiden sich nahe unter 45°.

Fasst man die grösste Fläche als (010) auf, so würden auch die beiden anderen Pinakoide vorhanden sein, ausserdem ein Doma *okl* und eine Pyramide, welche letztere mit (010) einen Winkel von 41—44° bildet.

Die Auslöschung läge auf *b* (010) 32° gegen die Trace mit *a* (100). Parallel *c* (001) wäre die Substanz vollkommen spaltbar.“

Papaverinäthylbromid. Die Darstellung erfolgte nach Claus und Huetlin durch achtstündiges Erhitzen im geschlossenen Rohre auf Wasserbadtemperatur; die weisse Krystallmasse, die sich dann im Rohre befindet, löst sich leicht im warmen Wasser auf und krystallisirt daraus, wenn die Lösung nicht zu concentrirt war, langsam in prachtvollen Tafeln, deren Grösse manchmal beträchtlich ist, aus. Claus und Huetlin beobachteten „zu kleinen Wäzchen aggregirte Krystallnadelchen“. Nach zweimaligem Umkrystallisiren wurde die Substanz, bei 100° getrocknet, analysirt.

I. 0.2774 Grm. Substanz gaben 0.5946 Grm. Kohlensäure und 0.1489 Grm. Wasser.

II. 0.2840 Grm. Substanz gaben 0.1093 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für		Berechnet für		
$C_{21}H_{21}NO_4C_2H_5Br$		$C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Br$		
C	59.98	C	58.92	
H	5.66	H	5.84	
Br	17.38	Br	17.84	
Gefunden				
		Claus u. Huetlin		
I	II			
58.46	—	60.16	—	—
5.96	—	—	—	—
—	17.97	—	17.31	17.40 16.99

Claus und Huetlin sagen, dass die Substanz ihr Krystallwasser im Exsiccator über Schwefelsäure verliere, ohne den Betrag mitzuthemen. Nach meinen Bestimmungen hat es den Anschein, dass die Krystalle $2\frac{1}{2}$ Moleküle H_2O enthalten.

Die zwischen Fliesspapier zerdrückten und durch häufiges Pressen von anhaftender Mutterlauge befreiten Krystalle wurden

zur Bestimmung I und II verwendet und gleich gewogen, während die zu III dienende Probe vorher etwa eine halbe Stunde an der Luft gestanden hatte.

- I. 0·4896 Grm. Substanz verloren im Vacuum über Schwefelsäure zur Gewichtconstanz getrocknet 0·0469 Grm. Wasser.
- II. 0·3077 Grm. Substanz verloren bei 100° 0·0293 Grm. Wasser.
- III. 0·2840 Grm. Substanz verloren bei 100° 0·0252 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Br$	
	I	II	III	+2½H ₂ O	+3H ₂ O
H ₂ O . . .	9·58	9·52	8·87	8·12	10·76

Nach Claus und Huetlin liegt der Schmelzpunkt der wasserfreien Substanz bei 110° (uncorr.). Diess beruht auf einem Irrthum. Wenn man die Substanz langsam im Röhrchen erhitzt, so sintert und backt sie zusammen, und es tritt ein Moment ein, in welchem sie ganz durchsichtig ist. Dies findet statt je nach der Schnelligkeit des Erhitzens bei Temperaturen, die zwischen 98 und 112° liegen. Die Substanz ist aber keineswegs geschmolzen, sondern in einen amorphen, harzartigen Zustand übergegangen, wovon ich mich auch beim Trocknen derselben im Dampfschranke überzeugen konnte, und was auch bei der Schmelzpunktbestimmung deutlich zu sehen ist, da sie im Röhrchen einen das Lumen desselben nicht ausfüllenden Cylinder bildet, an der oberen und unteren Grenze keinen Meniscus, sondern unregelmässige Begrenzung zeigt und nicht abfließt. Der wirkliche Schmelzpunkt ist schwer bestimmbar, da die Substanz mit steigender Temperatur allmählig weicher wird; bei 140—145° ist sie, wie es scheint, ganz flüssig und bilden sich kleine Gasbläschen in derselben.

Nachstehende Mittheilungen verdanke ich ebenfalls Herrn v. Foullon:

„(Flächenhabitus monoklin, Abweichung in monoklinem Sinne nicht constatirbar.)

Krystallsystem: Rhombisch.

Elemente: $a : b : c = 0·7037 : 1 : 0·6391$.

Formen: b (010), d (011), f (021), l (101), m (110), p (111),
 q (121).

Winkel:

Flächen	Messung	Rechnung
$b d$ (010) (011)	57°25'	—
$d d_1$ (011) ($0\bar{1}1$)	65°10'	65°10'
$b f$ (010) (021)	37°54'	38° 2·2'
$b m$ (010) (110)	54°52'	—
$b p$ (010) (111)	64°45'	64°40·9'
$b q$ (010) (121)	46°50'	46°35'
$d m$ (011) (110)	71°41'	71°56·7'
$d l$ (011) (101)	51°29'	51°24·6'
$l m$ (101) (110)	56°41'	56°38·6'

Die Krystalle von einem Anschusse erscheinen in zweierlei Habitus. Der eine ist in Fig. 4 wiedergegeben, die Individuen

Fig. 4.

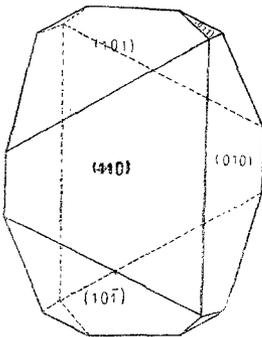
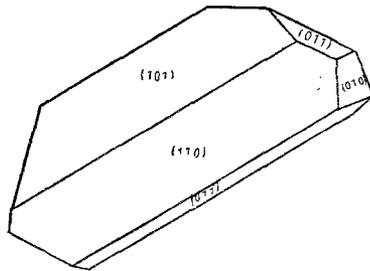


Fig. 5.



sind ringsum ausgebildet, also wohl schwebend angeschossen. Ihnen fehlen f (021) und die Pyramiden. Ein eigenthümliches Aussehen erhalten sie dadurch, dass ausnahmslos die Prismenflächen $(1\bar{1}0)$ und $(\bar{1}10)$ mangeln.

Der zweite Habitus ist in Fig. 5 dargestellt, mit Hinweglassung der als Facetten auftretenden $f(021)$ und der Pyramiden. Alle Individuen sind nach der Zone $(101)(01\bar{1})$ in die Länge gezogen, die in ihr liegenden Flächen wechseln aber sehr an Breite. Auch hier fehlen die Prismenflächen $(1\bar{1}0)$ und $(\bar{1}10)$. Die Rückseite wird von einer grossen, schwach concaven Fläche gebildet, mit der die Krystalle aufgewachsen waren, sie entspricht keiner einfachen Form und ist von wechselnder Lage.

Man bemerkt hier, wie beispielsweise bei dem Papaverinchlorhydrat Winkel in mehr weniger naher Übereinstimmung mit in anderen Zonen liegenden von Substanzen derselben Reihe. Es soll hier auf diesen Umstand nicht näher eingegangen werden, da in dieser Hinsicht von Seite meines geehrten Freundes Dr. A. Březina, der hierüber ein reiches Beobachtungsmaterial besitzt, ausführliche Darlegungen in Aussicht stehen.“

Das Papaverinbenzylchlorid entsteht durch Erhitzen der Bestandtheile im geschlossenen Rohre auf 100° durch circa 30 Stunden, und wurden prachtvolle grosse Krystalle durch Umkrystallisiren des Röhreninhaltes aus Wasser erhalten, die aber sehr schnell verwittern. Claus und Huetlin sagen, dass die Substanz sieben Moleküle Krystallwasser enthalten, von denen fünf Moleküle beim Verwittern über Schwefelsäure entweichen, während die beiden letzten erst durch Erhitzen auf 105° vollständig ausgetrieben werden. Die Totalwasserbestimmung, deren Ergebniss angegeben wird, deutet auf sieben Moleküle hin. Zur Analyse wurde verwittrte Substanz genommen, welche noch zwei Moleküle Wasser enthalten sollte. Ich habe nun zunächst den Wassergehalt einer im Exsiccator über Schwefelsäure zur Gewichtsconstanz verwittrten Substanz ermittelt.

0.4666 Grm. dieser Substanz verloren, bei 108° getrocknet,
0.0115 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

<u>Gefunden</u>	<u>Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_7H_7Cl+H_2O$</u>
$H_2O \dots 2.48$	7.18

Diese Bestimmung brachte mich zur Erkenntniss, dass es nicht statthaft sei, die verwittrte Substanz zur Analyse zu verwenden, und es wurde daher trockene Substanz benutzt.

I. 0·2537 Grm. Substanz gaben 0·6459 Grm. Kohlensäure und 0·1407 Grm. Wasser.

II. 0·5486 Grm. Substanz gaben 0·1348 Grm. Chlorsilber.

In 100 Theilen:

Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4C_7H_7Cl$	Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_7H_7Cl$
	I	II	
C 70·35	69·43	—	69·59
H 5·87	6·16	—	6·03
Cl 7·42	—	7·26	7·61

Bezüglich des Wassergehaltes dieser Verbindung bin ich nicht in der Lage so bestimmte Angaben zu machen, wie sie von Seite Claus' und Huetlin's auf Grund einer Bestimmung gegeben worden sind, obwohl ich eine grössere Anzahl von Trockenbestimmungen ausgeführt habe. Die Substanz verwittert ausserordentlich schnell und die Wasserbestimmungen geben keine übereinstimmenden Werthe. Zwei Bestimmungen mit aus der Lösung entfernten Krystallen, die rasch zerdrückt und wiederholt zwischen Fliesspapier gepresst worden waren, ausgeführt ergaben einen Gewichtsverlust, der auf neun Moleküle Krystallwasser hinweist; zwei andere deuten bei gleicher Behandlung auf sieben Moleküle; lässt man die Substanz einige Zeit an der Luft liegen, so findet man sehr bedeutend weniger Wasser, so dass eine scharfe Bestimmung nicht ausführbar scheint.

I. 0·3421 Grm. Substanz verloren bei 108° getrocknet 0·0884 Grm. Wasser.

II. 0·7356 Grm. Substanz verloren bei 110° getrocknet 0·1864 Grm. Wasser.

III. 0·4819 Grm. Substanz verloren bei 106° getrocknet 0·1026 Grm. Wasser.

IV. 0·4875 Grm. Substanz verloren bei 108° getrocknet 0·1008 Grm. Wasser.

V. 0·5110 Grm. Substanz verloren bei 108° getrocknet 0·0559 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden					Claus	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_7H_7Cl$	
	I	II	III	IV	V		+9H ₂ O	+7H ₂ O
H ₂ O . . .	25·84	25·34	21·29	20·67	10·94	20·89	25·83	21·30

Der Schmelzpunkt der Substanz ist nicht genau bestimmbar, sie verhält sich beim Erhitzen ähnlich wie das Athylbromid; die Probe wird schon unter 100° im Röhrchen durchsichtig; später findet allmähliges Erweichen, schliesslich vollständige Verflüssigung und Abfliessen statt.

Die krystallographische Untersuchung der schönen, wie Claus und Hüetlin beschrieben, scheinbar oktaëdrischen Krystalle konnte wegen der Trübung, welche eintritt, sobald man dieselben aus der Mutterlauge entfernt, nicht ausgeführt werden.

Das Platinchloriddoppelsalz des Papaverinbenzylchlorids fällt als nahezu weisser, nicht deutlich krystallinischer Niederschlag aus, wenn Lösungen der Componenten vermischt werden; er ist in Wasser und Alkohol kaum löslich.

0.3775 Grm. Substanz gaben 0.0575 Grm. Platin.

In 100 Theilen:

Berechnet für $(C_{21}H_{21}NO_4C_7H_7Cl)_2PtCl_4$	Berechnet für $(C_{20}H_{21}NO_4C_7H_7Cl)_2PtCl_4$
Pt 15.08	Pt 15.36
Gefunden	
Claus u. Hüetlin	
15.23	15.14 15.3 15.18

Das Ergebniss des Studiums von Halogenalkyladditionsproducten ist also ein mit den übrigen Resultaten vollkommen im Einklange stehendes; die Zusammensetzung auch dieser Verbindungen, wenn sie mit reinem Materiale dargestellt werden, führt zu Formeln, welche sie als Derivate des Papaverins, als $C_{20}H_{21}NO_4$. aufzufassen nöthigen, so, dass diese letztere Formel nun nach allen Seiten controlirt und die entgegengesetzten Angaben richtig gestellt sind.

Es kann natürlich nicht meine Aufgabe sein zu untersuchen, wesshalb Hesse und in neuester Zeit Claus und Hüetlin zu anderen Resultaten gelangt sind; es scheint mir aber leicht möglich, dass ihr Ausgangsmaterial durch einen in seinen Eigenschaften dem Papaverin nahestehenden, durch Oxalsäure nicht von demselben zu trennenden Körper verunreinigt gewesen sei,

der in meinem Materiale nicht vorhanden gewesen ist; auffallend ist jedenfalls, dass Hesse's angeblich reine Substanz und Beckett's und Wright's Rohpapaverin einen höheren Kohlenstoffgehalt haben, als die richtige Formel verlangt, dieses letztere bei der Reinigung kohlenstoffärmer wird, während mein Rohpapaverin, mit Ausnahme einer Probe, welche nahezu rein, nur einen geringen Überschuss an Kohlenstoff bei der Analyse ergab, in Folge seines Narcotingehaltes ein Deficit im Kohlenstoff zeigt. Es könnte dies durch die vielleicht in den verschiedenen Fabriken gebräuchlichen, von einander abweichenden Trennungsmethoden der Opiumalkaloide erklärt werden. Claus und Huetlin theilen über Provenienz, Eigenschaften und Zusammensetzung ihres Rohmaterials nichts mit und man erfährt aus ihrer Abhandlung nicht, ob sie dasselbe in irgend einer Weise gereinigt haben. Allerdings kann man sich nicht verhehlen, dass es auffallend wäre, wenn diese Verunreinigung sich bei allen Derivaten, in gleichem Verhältnisse wie bei dem Alkaloide selbst, durch die verschiedensten Operationen ungeändert erhalten würde, aber trotzdem halte ich, mit Rücksicht auf die im Wesentlichen grosse Übereinstimmung der von mir und anderen Chemikern beschriebenen Papaverinderivate die Möglichkeit für ausgeschlossen, es könnte sich hier überhaupt um zwei von einander in ihrer Formel um ein Kohlenstoffatom sich unterscheidende einheitliche Körper handeln.

Herr stud. chem. Rudolf Jahoda, der mich auch bei dieser Arbeit schon durch Ausführung von Controlanalysen unterstützt hat, ist damit beschäftigt, noch weitere Derivate des Papaverins darzustellen und zu untersuchen.

Beiläufig möchte ich noch erwähnen, dass das Studium der Oxydationen des Papaverins unter Einhaltung anderer Versuchsbestimmungen zu interessanten Resultaten geführt hat, welche ich bis zum nächsten Herbst zum Abschlusse zu bringen hoffe. Es wurde mit übermangansaurem Kalium in neutraler Lösung und in saurer Lösung oxydirt; in beiden Fällen verläuft die Oxydation in anderer und von jener in alkalischer Flüssigkeit ver-

schiedener Weise und wurden gut charakterisirte krystallisirte Körper, saurer sowohl wie basischer Natur, isolirt. Auch Chromsäure und Braunstein und Schwefelsäure sind zur Oxydation in Anwendung gekommen. Ferner ist die Untersuchung der Einwirkung schmelzenden Kalis nahezu zu Ende gebracht und jene der Salzsäure und Jodwasserstoffsäure begonnen. Es wäre sehr verlockend, schon jetzt auf Grundlage der richtig gestellten Papaverinformel und ihrer Beziehungen zur Papaverinsäure nahe liegende Schlüsse bezüglich der wahrscheinlichen Constitution des Papaverins zu ziehen; ich will dieselben jedoch unerörtert lassen, bis das eifrigst fortgeführte Studium dieser Säure die Constitution derselben vollkommen sichergestellt haben wird. Ich richte daher an die Herren Fachgenossen die Bitte, mir dieses Arbeitsgebiet vorläufig noch zu überlassen.
