

Untersuchungen über Papaverin.

III. Abhandlung.

Von **Dr. Guido Goldschmidt.**

(Aus dem Universitäts-Laboratorium des Prof. v. Barth.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 17. December 1885.)

Als ich in Abhandlung II ¹ der „Untersuchungen über Papaverin“ die Versuche, die zur endgiltigen Feststellung der Zusammensetzung dieses Alkaloids führten, mittheilte, geschah auch vorübergehend einer neuen basischen Substanz Erwähnung, welche ich neben den in der Abhandlung I ² aufgeführten Substanzen, nachträglich noch als Oxydationsproduct des Papaverins aufgefunden hatte. Schon damals habe ich darauf hingewiesen, dass dieser Körper, dessen Zusammensetzung durch die Formel $C_{20}H_{19}NO_5$ ausgedrückt wird, als dem Papaverin $C_{20}H_{21}NO_4$, noch sehr nahestehend, ein besonderes Interesse für sich in Anspruch nehmen müsse. In der That verhält sich die neue Base zum Papaverin etwa wie der Äthylaldehyd zum Äthylwasserstoff oder wie der Benzaldehyd zum Toluol und da, wie aus Nachstehendem hervorgeht, das Vorhandensein der Gruppe $-COH$ in dem Moleküle derselben, in keiner Weise einem Zweifel unterliegen kann, habe ich für sie den Namen *Papaveraldin* gewählt, der gleichzeitig die Provenienz und die basische Natur des Körpers andeuten und auf die Gegenwart der Aldehydgruppe hinweisen soll.

Wenn man die Oxydation von Papaverin mit Chamäleonlösung in der Kochhitze in der Weise ausführt, wie ich es beschrieben habe, so bleibt eine gewisse Menge des Alkaloids unangegriffen im Braunstein zurück, aus welchem es dann durch Extraction mit kochendem Weingeist wiedergewonnen werden

¹ Monatshefte für Chemie 1885, pag. 667.

² Ebendasselbst, 1885, pag 372.

kann; ich hatte bei meinen Versuchen die alkoholischen Flüssigkeiten zur Trockene gebracht und den Rückstand, der alle Eigenschaften nicht ganz reinen Papaverins zeigte, bei Seite gestellt. Als später diese Rückstände Verwendung finden sollten und ich dieselben in zur Bildung eines sauren Salzes genügender, stark verdünnter Schwefelsäure auflöste, so stellte sich heraus, dass ein kleiner Antheil davon, darin unlöslich, als gelblicher Niederschlag zurückblieb. Es wurde filtrirt und aus der Sulfatlösung das Papaverin wieder durch Ammoniak abgeschieden.

Der gelbliche Niederschlag wurde in kochendem Alkohol, in dem er ziemlich schwer löslich ist, aufgenommen und er schied sich beim Erkalten wieder in gelblichen kleinen Körnchen aus. Die Menge des so erhaltenen Papaveraldins war gering, und nur zur Analyse und einigen orientirenden Vorversuchen hinreichend; es zeigte sich hiebei, dass die Base sich in überschüssiger, nicht zu stark verdünnter Schwefel- oder Salzsäure leicht beim Erwärmen mit gelber Farbe löse und beim Erkalten die entsprechenden Salze in Gestalt schöner, glänzender, gelber Nadeln anschiessen; starke Verdünnung der Lösung namentlich in der Wärme bewirkt Zersetzung unter Abscheidung der freien Base als feines Krystallmehl.

Die alkoholische Mutterlauge vom Papaveraldin wird concentrirt und der Rückstand nach Zusatz von Wasser, durch Eindunsten vom Alkohol befreit, Salzsäure hinzugefügt, welche noch etwas Papaveraldin aufnimmt, während sich eine weiche Masse in sehr geringer Menge abscheidet. Dieselbe wird in alkoholischer Lösung mit Thierkohle gekocht und das Filtrat hievon erkalten gelassen; die ganze Flüssigkeit erstarrt hiebei zu einer gelblichen opalisirenden Gallerte, die aber nach dem Verdünnen mit Wasser krystallisirte Flocken absetzt. Diese Substanz ist eine Säure, denn sie löst sich in Natriumcarbonat beim Erwärmen unter Kohlensäureentwicklung auf; auch diese Lösung wird in der Kälte zur Gallerte, aus welcher Salzsäure wieder weisse krystallinische Flocken fällt, die schon unter warmem Wasser zu gelben Öltropfen schmelzen und dann wieder zu einer butterartigen Masse erstarren. Leider war die Menge dieses Körpers so gering, dass auch nicht eine Analyse desselben gemacht werden konnte. Möglicherweise wird er bei den fortgesetzten Oxydations-

versuchen, die unter verschiedenen Bedingungen ausgeführt werden, in grösserer Quantität gewonnen werden können.

Sollte das Studium des Papaveraldins etwas eingehender in Angriff genommen werden, so war es nothwendig, die Umstände zu ermitteln, unter welchen ein grösserer Procentsatz von Papaverin in dasselbe umgewandelt werden kann. Nach mehreren Versuchen ist es mir schliesslich gelungen, die Verhältnisse festzustellen, unter welchen man in kurzer Zeit leicht grosse Mengen sofort in nahezu reinem Zustande darstellen kann.

Einwirkung von Chamäleon auf Papaverin in schwefelsaurer Lösung in der Kälte. Darstellung des Papaveraldins.

25 Grm. ganz reines Papaverin wurden in so viel verdünnter Schwefelsäure gelöst, als zur Bildung des sauren Salzes nöthig ist, die Lösung auf einen Liter verdünnt und dann allmählig so viel einer 2percentigen Chamäleonlösung zugesetzt, als nach längerem Stehen in der Kälte noch entfärbt wurde; es war hiezu eine etwa 50 Grm. übermangansaurem Kalium entsprechende Menge der Lösung nothwendig. Bei jedem Zusatz von Chamäleon ist ausser der Ausscheidung von Braunstein, auch das Entstehen eines hell gefärbten Niederschlages zu bemerken, der aber beim Schütteln wieder verschwindet. Der kleine Überschuss von Permanganat wurde durch Zusatz von schwefeliger Säure reducirt und die kalte Lösung filtrirt, der Manganniederschlag gewaschen. Wenn man nun den mit Wasser erschöpften Niederschlag so lange mit Alkohol extrahirt, als dieser noch etwas aufnimmt, den Alkohol abdestillirt, bis die beginnende Ausscheidung von Krystallen bemerkbar wird und den Rückstand dann erkalten lässt, so erhält man eine grosse Quantität Papaveraldin in nahezu reinem Zustande in Gestalt eines gelblichen Krystallmehles, welches nur mehr einmal umkrystallisirt zu werden braucht, um ganz rein zu werden. Bei dem geschilderten Versuche wurden 13 Grm. der neuen Base, also etwas über 50 Percent des angewandten Papaverins erhalten und ich zweifle nicht, dass sich ein Verfahren finden lassen wird, die Ausbeute daran noch zu steigern, hingegen die Bildung anderer weiterer Oxydation ihre Entstehung verdankender Producte hintanzuhalten oder mindestens auf ein

geringeres Mass einzuschränken. Bevor ich auf die Besprechung des Papaveraldins eingehe, will ich die Gewinnung dieser Nebenproducte beschreiben und zunächst einer Säure Erwähnung thun, die sich noch aus der alkoholischen Mutterlauge gewinnen liess. Dieselbe wurde zur Trockene gebracht und dann mit warmem Wasser behandelt, etwas Papaveraldin und eine geringe Menge dunkler Schmiere (diese letzteren beiden Substanzen können leicht durch kalten Alkohol von einander getrennt werden) bleiben ungelöst, die in Frage stehende Säure geht in Lösung und scheidet sich beim Erkalten im Exsiccator in Gestalt kleiner Nadelchen ab. Die Quantität an dieser Säure war sehr gering, höchstens $\frac{1}{4}$ Grm., aber genügend, um sie mit der in dieser Abhandlung noch zu beschreibenden Dimethoxyleichoninsäure identificiren zu können.

Das wässerige, schwach sauer reagirende Filtrat vom Braunstein wurde mit noch etwas verdünnter Schwefelsäure versetzt und vollständig mit Äther extrahirt; nach dem Abdestilliren desselben bleibt eine gelbe Krystallmasse zurück, die sich leicht durch Kochen mit Thierkohle in alkoholischer Lösung reinigen und dann durch fractionirte Krystallisation in Hemipinsäure und Veratrumsäure zerlegen lässt, die nicht schwer an ihren charakteristischen Eigenschaften zu erkennen sind.

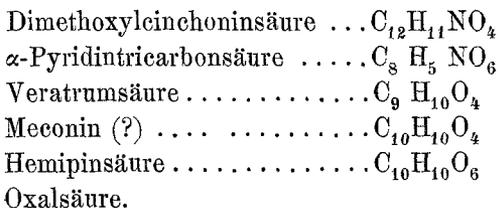
Die mit Äther ausgeschüttelte wässerige Flüssigkeit wird mit festem Kaliumcarbonat neutralisirt und bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft, mit dem doppelten Volum Weingeist versetzt und von dem ausgeschiedenen Kaliumsulfat durch Filtration getrennt, der Alkohol abgedampft und der wässerige Rückstand mit essigsauerm Kupfer versetzt, welches eine schmutzigglaugrüne, beim Kochen sich nicht vermehrende und nicht krystallinisch werdende, gelatinöse Fällung in sehr untergeordneter Menge erzeugt; der Niederschlag wird abfiltrirt unter kochendem Wasser mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das Filtrat vom Schwefelkupfer eingeengt, welches nach längerem Stehen Krystalle abscheidet, die bei $99-100^{\circ}$ schmelzen. Die Substanz sublimirt leicht in weissen Nadeln, die bei 102° flüssig werden. Es ist dies der Schmelzpunkt des Mekonins, wofür ich auch vorliegende Substanz ansprechen möchte; zu einer Analyse war die vorhandene Menge nicht ausreichend.

Da das Kaliumsulfat sich als noch organische Substanz enthaltend erwies, wurde es in Wasser aufgelöst, mit Essigsäure schwach sauer gemacht und essigsäures Kupfer hinzugefügt; es entsteht eine nicht unbedeutende Menge eines hellblauen pulverigen Niederschlages, der abfiltrirt und durch Schwefelwasserstoff zersetzt wurde. Im Filtrate vom Schwefelkupfer scheiden sich nach dem Einengen Krystalle ab, die im Wesentlichen aus Oxalsäure bestehen, aber auch etwas α -Pyridintricarbonsäure enthalten, denn die wässrige Lösung derselben gibt mit Eisensulfat die dieser Säure eigenthümliche rothe Reaction.

Bei der Einwirkung von Chamäleon auf Papaverin in schwach-saurer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur und bei Anwendung von 2 Theilen Kaliumpermanganat auf 1 Theil Alkaloid entsteht demnach als Hauptproduct:



in geringen Mengen:



Die bei Anwendung relativ grösserer Menge Permanganat in wässriger kochender Lösung vorzugsweise sich bildende Papaverinsäure $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_7$ kommt unter den Oxydationsproducten des Papaverins unter diesen Verhältnissen nicht vor, oder wenigstens nur in so geringen Spuren, dass sie der Beobachtung entgehen musste.

Papaveraldin.

Das Papaveraldin ist aus Alkohol krystallisirt, ein gelbliches Krystallpulver, das bei 210° schmilzt; es ist unlöslich in Wasser und Alkalien, sowie in Alkalicarbonaten, leicht löslich in heissem Eisessig und in nicht zu verdünnten Mineralsäuren (Schwefel-,

Salz-, Salpetersäure), alle diese Lösungen zeigen eine citronengelbe Farbe; ebenso die Auflösung der Base in wässriger und alkoholischer Oxalsäure, wovon erstere kein gutes Lösungsmittel ist, während letztere mehr davon aufnimmt. Aus den Lösungen in Säuren wird die Base durch starkes Verdünnen ausgefällt. Alkohol, Petroleumäther, Äther lösen selbst kochend nur wenig Papaveraldin auf; etwas mehr Benzol, ein gutes Lösungsmittel ist nur Chloroform, woraus es bei langsamer Verdunstung in etwas größeren Krystallen (Körnern) erhalten wird, als aus den anderen Lösungsmitteln; doch ist es mir auch bei Anwendung desselben allein oder gemischt mit Alkohol nicht gelungen, messbare Krystalle zu gewinnen. Eine schöne und charakteristische Reaction hat das Papaveraldin mit concentrirter Schwefelsäure; wenn man es damit übergiesst, so färbt es sich schön feurig gelbroth und löst sich langsam darin zu einer lebhaft gelbrothen Flüssigkeit (wie eine concentrirte Kaliumbichromatlösung) auf, bei schwachem Erwärmen wird sie dunkel bordeauxroth und schliesslich dunkelviolett, ähnlich wie das Papaverin selbst.

Die Analyse der reinen Base führt, wie bereits erwähnt, zur Formel $C_{20}H_{19}NO_5$, welche auch der Ausdruck für die Zusammensetzung des Protopins ist, welches Alkaloid von Hesse¹ im Opium aufgefunden worden ist. Obwohl Hesse's Beschreibung nach, die Basen selbst, in vielfacher Beziehung einander ähnlich zu sein scheinen, namentlich bezüglich ihrer Löslichkeit eine auffallende Übereinstimmung zeigen, und auch deren Schmelztemperaturen nicht um Vieles verschieden sind (Protopin 202°), so sind dieselben doch gewiss nicht identisch, was namentlich daraus hervorgeht, dass die Salzlösungen des Protopins nicht gelb gefärbt sind und die weissen Salze in compacten Krystallen zu erhalten sind.

I. 0·2062 Grm. Substanz gaben 0·5107 Grm. Kohlensäure und 0·1014 Grm. Wasser;

II. 0·3853 Grm. Substanz gaben bei $B=750\cdot9$ Mm. und $t=23\cdot5^\circ$, $V=15\cdot0$ C. C. Stickstoff.

¹ Liebig's Annalen, Suppl. 8, p. 318.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5$
I.	II.	
C... 67·54	—	67·99
H... 5·47	—	5·38
N... —	4·31	3·97

Salze des Papaveraldins.

Chlorhydrat. Das Alkaloid ist in mässig verdünnter Salzsäure leicht löslich, wenn ein Überschuss der letzteren angewendet wird; es färbt sich schon beim Übergiessen damit tiefgelb und aus der warmen Lösung scheiden sich lange, glänzende, feine, gelbe Krystalle des Salzes aus; wird eine Lösung mit viel Wasser verdünnt oder das trockene Salz aufzulösen versucht, so wird, namentlich beim Erwärmen, Dissociation des Salzes herbeigeführt. In Alkohol ist das Chlorhydrat unzersetzt löslich.

Das aus Wasser erhaltene Salz scheint mit $2\frac{1}{2}$ Molekülen Wasser zu krystallisiren; beim Trocknen gibt es schon bei 100° Wasser und Salzsäure gleichzeitig ab, so dass, wenn es genügend lange, bis zur Gewichtskonstanz, dieser Temperatur ausgesetzt wird, schliesslich die reine Base zurückbleibt.

0·4949 Grm. lufttrockene Substanz bis zur Gewichtskonstanz auf 100° erhitzt, verloren 0·0971 Grm. an Gewicht.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5HCl$	
	+ $2\frac{1}{2} H_2O$	+ $3 H_2O$
HCl + H_2O ... 19·62	18·98	20·41

Das aus Alkohol erhaltene Salz ist wasserfrei.

0·5056 Grm. lufttrockene Substanz gaben 0·1912 Grm. Chlorsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5HCl$
HCl... 9·61	9·60

Saures Sulfat. Es entsteht durch Auflösung der Base in mässig verdünnter Schwefelsäure in der Wärme; beim Erkalten scheidet es sich in langen, feinen, citrongelben Nadeln aus; die-

selben sind in Wasser nicht ohne Zersetzung löslich; wie beim Chlorhydrat, so findet auch hier leicht Dissociation des Salzes statt.

0·5240 Grm. des lufttrockenen Salzes gaben 0·2741 Grm. schwefelsaures Barium.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5SO_4H_2$
H_2SO_4	22·14	21·73

Unter gewissen Umständen scheint das Salz auch mit einem Moleküle Krystallwasser anzuschliessen:

0·4882 Grm. Substanz, lufttrocken gewogen, verloren bei 100° 0·0165 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5SO_4H_2 + H_2O$
H_2O	3·38	3·83

Platinchloriddoppelsalz. Wenn man zu einer Lösung von Papaveraldin in Salzsäure Platinchlorid hinzufügt, so entsteht ein gelber Niederschlag, der sich beim Erwärmen in verdünnter Salzsäure auflöst, nach dem Erkalten wieder in Gestalt kleiner glänzender, orangerother Prismen abscheidet, welche Ein Molekül Krystallwasser enthalten, das sie bei 100° leicht verlieren. Das Doppelsalz fängt bei 210° an, sich zu schwärzen und bläht sich bei steigender Temperatur unter langsamer Zersetzung auf.

I. 0·2936 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·4601 Grm. Kohlensäure, 0·0941 Grm. Wasser und 0·0512 Grm. Platin.

II. 0·3495 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·0606 Grm. Platin.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für $2(C_{20}H_{19}NO_5HCl) + PtCl_4$
	I.	II.	
C	42·73	—	42·92
H	3·56	—	3·58
Pt	17·44	17·34	17·43

I. 0·2971 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100°
0·0035 Grm. Wasser.

II. 0·3538 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100°
0·0043 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
H ₂ O . . . 1·18 1·21	$2 (C_{20}H_{19}NO_5HCl)PtCl_4 + H_2O$ 1·59

Phenylhydrazinverbindung. Das Papaveraldin enthält einen Sauerstoff mehr, zwei Wasserstoffatome weniger, wie das Papaverin; das hinzutretene Sauerstoffatom musste demnach einer Aldehyd- oder einer Ketongruppe angehören; da, wie ich in der ersten Abhandlung gezeigt habe, für die Papaverinsäure die Annahme einer Aldehydgruppe nothwendig ist, so ist es nahe liegend, vorauszusetzen, dass dieselbe auch im Papaveraldin entstanden sei, eine Ansicht, deren Richtigkeit aus den am Schlusse dieser Arbeit gegebenen Erörterungen hervorgeht, während das Gelingen der Darstellung einer Hydrazinverbindung des Papaveraldins kein strenger Beweis dafür ist, sondern auch noch die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Ketongruppe zuliesse.

Wenn man es versucht, die Verbindung durch Einwirkung von salzsaurem Phenylhydrazin auf die Base in alkoholischer Lösung, bei Gegenwart von essigsäurem Natrium darzustellen, so färbt sich die Flüssigkeit, auf dem Wasserbade erwärmt, tiefgelb, und wenn man dann über Schwefelsäure im Exsiccator erkalten lässt, so scheiden sich nach einiger Zeit Öltröpfchen ab, die bald erstarren. Auf diese Weise erhält man eine gelbrothe Substanz, die in heissem Weingeist ziemlich leicht löslich ist und sich daraus langsam wieder abscheidet. Schneller und reiner ist die Verbindung durch Erwärmen einer Lösung von Papaveraldin in Eisessig, mit der entsprechenden Menge Phenylhydrazin zu erhalten. Wasser fällt aus derselben hell citronengelbe Flocken aus, die aus wässrigem Weingeist umkrystallisirt, kleine, rothgelbe, kugelige Aggregate liefern, deren krystallinische Beschaffenheit nicht mit Sicherheit zu erkennen ist.

Die Substanz sintert schon um 60° und schmilzt bei 80—81° zu einer dunklen Flüssigkeit, die wenig über den

Schmelzpunkt erhitzt, sich stark aufbläht. Eine Stickstoffbestimmung ergab den von einer Phenylhydrazinverbindung des Papaveraldins geforderten Stickstoffgehalt.

0·4139 Grm. Substanz über Schwefelsäure im Vacuo getrocknet, gaben bei $B = 751\cdot4$ und $t = 22\cdot5^\circ$, $V = 37\cdot5$ C. C. Stickstoff.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
N. 10·10	$\underbrace{C_{20}H_{19}NO_4 = C_6H_8N_2}_{9\cdot93}$

Im Anschlusse an diese Versuche möchte ich noch einer Oxydation Erwähnung machen, die ich in letzterer Zeit mit nur 10 Grm. Papaverin bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt habe, wobei aber ein relativ viel grösseres Quantum (50 Grm.) Permanganat und in grösserer Concentration (5percentig) in Anwendung kam. Sobald bei successivem Zusatz der Chamäleonlösung die Einwirkung aufhörte oder sehr träge wurde, wurde etwas verdünnte Schwefelsäure zugesetzt, aber dabei immer darauf geachtet, dass die Lösung nicht sauer werde und dann mit dem Zusatz des Chamäleons fortgefahren, bis alles aufgebraucht war. Ohne auf die genauere Beschreibung des mit grösseren Mengen zu wiederholenden und in einer späteren Abhandlung ausführlicher mitzutheilenden Versuches einzugehen, will ich nur mittheilen, dass ich als Oxydationsproducte des Papaverins unter diesen Umständen, aufgefunden habe: Hemipinsäure, Oxalsäure, Ameisensäure und als Hauptproduct, aber immerhin in sehr geringer absoluter Menge, eine neue stickstoffhaltige Säure, ohne behaupten zu wollen, dass mir nicht ein oder der andere, in geringen Mengen gebildete Körper, entgangen sein könnte. Diese neue Säure ist es, welche für die Entscheidung der Frage nach der Constitution des Papaverins, zusammen mit den bereits bekannten Thatsachen, massgebend ist, und welche demnächst einer gründlichen Untersuchung unterzogen werden soll. Sie ist, wie ich gleich vorgreifend mit-

theilen will, nach dem Resultate der Analyse und nach den anzuführenden, bisher damit angestellten Versuchen der Formel $C_{12}H_{11}NO_4$ entsprechend zusammengesetzt und ihrer Constitution nach eine

Dimethoxycinchoninsäure.

Diese neue Säure krystallisirt in schönen gelblichen Nadeln, die unter lebhaftem Aufschäumen schmelzen; es ist desshalb der Schmelzpunkt nicht scharf zu beobachten; je nach Umständen wurden bei verschiedenen Ablesungen Temperaturen von 200 bis 205° abgelesen. Die Säure verbindet sich mit Salzsäure zu einer ziemlich beständigen, in feinen, gelben, seidenglänzenden Nadeln krystallisirenden Verbindung, welche mit Platinchlorid ein, in zu Büscheln vereinigten Nadeln, krystallisirendes Doppelsalz gibt. Das Ammoniaksalz ist in Wasser sehr löslich und gibt mit Silber-, Blei-, Kupfer- und Bariumsalzen gelatinöse Fällungen. Die freie Säure ist in heissem Wasser und in Alkohol leicht löslich, in kaltem Wasser ziemlich schwer.

I. 0.2260 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.5113 Grm. Kohlensäure und 0.0974 Grm. Wasser.

II. 0.2292 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0.5169 Grm. Kohlensäure und 0.1010 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für
I.	II.	$C_{12}H_{11}NO_4$
C	61.70	61.80
H	4.78	4.72

Der Wassergehalt der aus Wasser krystallisirten Säure entspricht 2 Molekülen Krystallwasser, die leicht bei 100° abgegeben werden.

I. 0.2603 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0.0343 Grm. Wasser.

II. 0.2645 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0.0353 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für
I.	II.	$C_{12}H_{11}NO_4 + 2H_2O$
H ₂ O	13.17	13.37
	13.35	

Zur Rechtfertigung meiner Behauptung, die Säure sei eine Dimethoxyeinchoninsäure möchte ich noch nachstehende, mit dem geringen, noch verfügbaren Quantum gemachte Versuche mittheilen, die als qualitative, nur als vorläufige zu betrachten sind und demnächst in grösserem Massstabe wiederholt, mit den erhaltenen Zahlenbelegen, mitgetheilt werden sollen.

Es handelte sich in erster Linie darum, nachzuweisen, ob die Säure Methoxyle enthält; es geschah dies nach einer Methode, welche Herr Dr. Zeisel¹ ausgearbeitet hat und mit welcher man im Stande ist, die Anzahl von Methoxylgruppen im Moleküle einer Verbindung mit grosser Schärfe und Genauigkeit quantitativ zu bestimmen. Dr. Zeisel hatte die Freundlichkeit, mir diese Methode mitzutheilen und deren Verwendung für meine Zwecke, noch vor deren Publication zu gestatten. Leider ist das Resultat gerade dieser, mit meinem letzten Vorrath von Dimethoxyeinchoninsäure ausgeführten Bestimmung, in Folge eines erlittenen Substanzverlustes nicht so befriedigend ausgefallen, als die bei anderen Substanzen erzielten; ich unterlasse es daher, die erhaltenen Procentzahlen mitzutheilen, die übrigens keinen Zweifel darüber zulassen, dass 2—O CH₃-Gruppen in der Säure enthalten sind, mit dem Vorbehalte, die Bestimmung zu wiederholen, sobald ich mir neues Materiale beschafft haben werde.

Eine Säure, deren Formel C₁₂H₁₁NO₄ ist, welche 2 —OCH₃ und 1 —COOH-Gruppe enthält, entspricht nun thatsächlich der Zusammensetzung einer Dimethoxychinolinmonocarbonsäure. Dass die in Frage stehende Säure ein Substitutionsproduct des Chinolins ist, wurde noch auf folgende Weise erwiesen: Etwa $\frac{1}{4}$ Grm. wurde zwei Stunden am aufsteigenden Kühler mit Jodwasserstoffsäure vom Siedepunkt 127° gekocht, dann ein Theil der Jodwasserstoffsäure abdestillirt und der Rückstand im Exsiccator über Schwefelsäure und Kalk erkalten gelassen. Es scheidet sich ein in gelben Nadeln krystallisirendes Salz (jodwasserstoffsaure Dioxyeinchoninsäure) aus, welches abfiltrirt, auf einer Thonplatte getrocknet und mit Zinkstaub vermischte im Wasserstoffstrome destillirt wurde. Das in Salzsäure aufgefangene Destillat wurde nun mit Ätzkali übersättigt und diese Flüssigkeit

¹ Siehe dieses Heft der Monatshefte für Chemie.

gab bei der Destillation ein unzweifelhaft nach Chinolin riechendes Destillat. Es wurde mit Salzsäure neutralisirt und eingedampft, der Rückstand, ein weisses krystallinisches Salz, gibt in salzsaurer Lösung einen gelben Niederschlag mit Platinchlorid, der in Salzsäure beim Kochen löslich, daraus wieder beim Erkalten in gelben Nadeln auskrystallisirt, deren Schmelzpunkt demjenigen des Chinolinchloroplatinates entspricht.

Die Säure ist also ein Chinolinderivat, demnach eine Dimethoxychinolinmonocarbonsäure. Da wegen der bei anderen Oxydationen constatirten Bildung von α -Pyridintricarbonsäure, — der ja nun bestimmt die ihr von Skraup zugeschriebene Constitution (N:COOH:COOH:COOH = 1 : 2 : 3 : 4) zukömmt, — die COOH-Gruppe ebenso wie in der Cinchoninsäure, in der γ -Stellung sich befinden muss, ist sie eine Dimethoxyleinchoninsäure. Über die Stellung der Methoxyle im Chinolinkerne lässt sich vorläufig nicht mehr aussagen, als dass dieselben bestimmt im Benzolringe des Chinolins substituirt sind, wie dies auch bei der Chininsäure (Paramethoxyleinchoninsäure) der Fall ist, welche bei der Oxydation ebenfalls die α -Pyridintricarbonsäure liefert.

Einwirkung von Jodwasserstoff auf Papaverin.

Schon in meiner vorläufigen Mittheilung „Über Papaverin“¹ wurde berichtet, dass Salzsäure bei 130° unter Abspaltung von Chlormethyl auf Papaverin einwirke und die Existenz von mindestens zwei —OCH₃ in demselben geht schon aus dem Inhalte meiner ersten Abhandlung hervor, wo die Bildung von Hemipin- und Veratrinssäure aus Papaverin constatirt wird. Nach vorstehenden Mittheilungen über die Dimethoxyleinchoninsäure ist nun die Annahme von 4—0 CH₃ im Papaverin gerechtfertigt, so, dass alle in demselben enthaltenen Sauerstoffatome in dieser Form darin enthalten wären. Es war nun, Dank der vorzüglichen Methode Zeisel's, ein Leichtes, die Richtigkeit dieser Supposition zu beweisen. Herr Dr. Zeisel hatte die Freundlichkeit, eine Bestimmung (I) selbst auszuführen, während die andere (II) in vollkommener Übereinstimmung damit stehende von mir ausgeführt ist.

¹ Monatshefte für Chemie, 1883, pag. 704.

I. 0·1992 Grm. Papaverin gaben 0·5494 Grm. Jodsilber;
 II. 0·3147 " " " 0·8662 " "
 In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für 4 (OCH ₃) in C ₂₀ H ₂₁ NO ₄
I.	II.	
OCH ₃ . . . 36·52	36·11	36·57

Ich habe nun die Einwirkung von Jodwasserstoffsäure im Grossen durchgeführt, um die dabei entstehende neue, vierfach hydroxylirte Base studiren zu können und bin bisher in der Lage, Nachstehendes darüber zu berichten:

25 Grm. Papaverin wurden mit einem Überschusse von Jodwasserstoffsäure am aufsteigenden Kühler gekocht; mit diesem war ein mit Wasser und amorphem Phosphor beschickter Peligot'scher Absorptionsapparat luftdicht verbunden, an welchen sich wieder ein absteigender Kühler anschloss, der ein Kölbchen mit seitlich eingeschmolzenem Rohr als Vorlage luftdicht angebracht hatte; dieses Rohr war während des ganzen Versuches durch Wasser abgesperrt, die Vorlage mit Eis gekühlt, der aufsteigende Kühler auf der Temperatur von 40—45° erhalten, um das gebildete Jodmethyl uncondensirt durchzulassen. Überdies ging ein langsamer Kohlensäurestrom während der ganzen Zeit der Einwirkung (16 Stunden) durch den Apparat. Ich habe mich überzeugt, dass eine quantitative Aufsammlung des Jodmethyls auf diese Weise nicht möglich ist, statt der berechneten Menge (42 Grm.) habe ich davon nach dem Trocknen nur 24 Grm. abgewogen, welches den richtigen Siedepunkt hatte. Es ist übrigens nicht auffallend, dass selbst bei 0°, in einem constanten Gasstrom ein so grosser Verlust der so flüchtigen Substanz erfolgt. Durch Anwendung einer Kältemischung könnte dieser wohl verringert werden.

Im Kochkolben hatte sich nach dem Erkalten eine grosse Menge eines Körpers in gelben Kryställchen ausgeschieden, die durch nochmaliges Erwärmen in Lösung gebracht wurden. Es wurde etwa die Hälfte des Jodwasserstoffes abdestillirt; nach dem vollständigen Erkalten wurde die sehr beträchtliche Krystallisation

an der Pumpe abgesaugt, durch Waschen mit verdünnter Jodwasserstoffsäure von anhängendem Jod befreit und schliesslich der Niederschlag aus möglichst wenig Wasser dreimal umkrystallisirt. Nach jedesmaligem Auflösen bleibt ein geringer dunkelgrüner Rückstand ungelöst zurück, der durch Filtration entfernt wird; jedesmal ist die Lösung weniger gefärbt, bis sie schliesslich nur mehr etwas gelb ist. Das so gereinigte Product ist eine nahezu weisse, aus kleinen Nadeln bestehende Krystallmasse, die in heissem Wasser ziemlich leicht, in kaltem viel schwerer löslich ist. Es ist nach der Analyse, wie auch zu erwarten war, das Jodhydrat einer Base, welche sich vom Papaverin dadurch unterscheidet, dass an der Stelle der 4—OCH₃ in demselben 4—OH sind und der daher eine der Formel C₁₆H₁₃NO₄ entsprechende Zusammensetzung zukömmt. Ich will diese Base, um sie als solche und als Phenol zu charakterisiren und um durch den Namen auch an deren Abkunft zu erinnern, Papaverolin nennen.

I. 0·2369 Grm. Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·4061 Grm. Kohlensäure und 0·0752 Grm. Wasser;

II. 0·4516 Grm. Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0·2585 Grm. Jodsilber.

In 100 Theilen

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ HJ
C	46·75	—	46·72
H	3·52	—	3·42
J	—	31·17	31·11

Die Bestimmung des Krystallwassers in dem über Schwefelsäure im Vacuo getrockneten Salze ergab den Gehalt von 2 Molekülen Krystallwasser, die bei 100° abgegeben werden.

I. 0·2581 Grm. Substanz verloren bei 100° 0·0212 Grm. Wasser.

II. 0·4999 Grm. Substanz verloren bei 100° 0·0413 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ HJ + 2H ₂ O
H ₂ O	8·21	8·26	8·05

Wenn man es versucht, aus der Lösung dieses Salzes die freie Base abzuschneiden, so findet bei Anwendung von Ätzalkalien oder von Ammoniak sofort Fällung eines dunkelgrünen Niederschlages statt und auch die Lösung selbst färbt sich sehr dunkel, eine Erscheinung, welche bei Gegenwart von 4 Hydroxylen nicht unerwartet war. Leitet man aber die Zersetzung mit einer Lösung von Natriumbicarbonat, unter einer Ätherschichte ein, und beobachtet man überdies die Vorsicht, keinen Überschuss des Bicarbonates anzuwenden, so erhält man ganz weisse Kryställchen der freien Base, die sich in der Flüssigkeit lange unverändert erhalten, an die Luft gebracht, aber bald dunkel werden.

Mit dem Studium dieser Base bin ich gegenwärtig beschäftigt.

Einwirkung von schmelzendem Kalihydrat auf Papaverin.

In der citirten vorläufigen Mittheilung ist bereits von dieser Reaction die Rede gewesen und als Hauptzersetzungproducte des Papaverins dabei Dimethylhomobrenzcatechin, Protocatechusäure und Methylamin angegeben; ausserdem bilden sich aber noch in untergeordneter Menge mehrere krystallisirte Substanzen, welche durch ihre auffallenden Farbenreactionen mit Eisenchlorid, als Oxyssäuren oder als Phenole gekennzeichnet werden. Obwohl ich mit der Trennung dieser Substanzen und Feststellung ihrer Zusammensetzung noch nicht zu Ende gekommen bin, so erlaube ich mir doch, diese Reaction, soweit sie sich auf die Hauptspaltungsproducte bezieht hier ausführlich zu besprechen, da letztere für die Aufstellung der Constitutionsformel des Papaverins immerhin von Nutzen sind.

Nachdem durch Vorversuche, welche in der offenen Silber- schale ausgeführt worden sind, ermittelt wurde, dass bei der Einwirkung von Ätzkali auf Papaverin ammoniakalisch und zugleich aromatisch riechende Dämpfe entweichen, wurde um die Condensation und Untersuchung der flüchtigen Substanzen zu ermöglichen, in einer silbernen Retorte operirt, die mit Kühler und Vorlage verbunden war, welche letztere noch mit einem Salzsäure enthaltenden Absorptionsapparate communicirte. Zuerst wurden die bei der Schmelze auftretenden Erscheinungen in der Retorte, ohne aufgesetztem Helm, beobachtet und die Reaction dann unter

ganz gleichen Verhältnissen, bezüglich der reagirenden Quantitäten, der Dauer des Versuches und der Temperatur, als deren Mass allerdings nur die gleiche Flammenhöhe desselben Brenners galt, unter Anwendung der Condensationsvorrichtung durchgeführt.

100 Grm. Ätzkali (wasserhaltiges des Handels) wurden nach Zusatz von 5 CC. Wasser fünf Minuten mit dem Brenner erhitzt, dann 10 Grm. Papaverin eingetragen. Dieses schwimmt ziemlich lange geschmolzen unter allmäliger Bräunung auf der Oberfläche des Ätzkalis; es findet aber schon in diesem Stadium Zersetzung statt, was an der starken Entwicklung ammoniakalisch- und guajacolähnlich riechender Dämpfe erkennbar ist; nach längerem Erhitzen findet eine heftige Reaction statt, wobei das früher flüssige Alkaloid zunächst zu einem zähen Harzklumpen wird, der sich nach und nach im Kalihydrat vollständig löst. Sobald dies geschehen ist, wurde das Erhitzen unterbrochen; nach mehreren Versuchen in der offenen Retorte waren zur Erreichung dieses Punktes 12—13 Minuten nothwendig vom Momente des Eintragens an gerechnet. Die erkaltete Schmelze ist rothbraun gefärbt.

Unter genau denselben Umständen wurde dann bei geschlossener Retorte operirt. In einem bestimmten Momente geht eine beträchtliche Menge eines nahezu farblosen Öles über, welches in dem condensirten Wasser untersinkt und nach einiger Zeit theilweise erstarrt. Durch den Absorptionsapparat gehen stüsslich riechende Dämpfe unabsorbirt hindurch.

Das Öl wurde mechanisch von dem darüber stehenden, stark alkalisch reagirenden Wasser getrennt noch mehrmals mit salzsäurehaltigem Wasser, schliesslich mit reinem Wasser geschüttelt und die Waschwässer mit dem Inhalte des mit Salzsäure beschickten Absorptionsapparates vereinigt.

Das nun selbst bei 0° nichts Festes mehr ausscheidende Öl wurde in Äther gelöst, mit Chlorecalcium getrocknet, der Äther abgedunstet und der Rückstand destillirt. Er siedet constant bei 218°, hat einen guajacolähnlichen Geruch, gibt keine Reaction mit Eisenchlorid, hat also die Eigenschaften, und wie aus nachstehender Analyse ersichtlich, auch die Zusammensetzung des von Tiemann und Mendelsohn¹ im Buchenholzkreosot aufgefün-

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch. VIII, pag. 1136.

denen und auch aus Creosol synthetisch dargestellten Dimethylhomobrenzcatechins.

0·2205 Grm. Substanz gaben 0·5741 Grm. Kohlensäure und 0·1582 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_{12}O_2$
C . . .	71·01	71·05
H . . .	7·97	7·89

Zur weiteren Identificirung wurde nach Tiemann und Mendelsohn mit Chamäleonlösung oxydirt, wobei eine Säure entsteht, die bei 180° schmilzt, die Eigenschaften und Zusammensetzung der Veratrum- oder Dimethylprotocatechusäure zeigt und beim Erhitzen mit Kalihydrat sehr leicht Protocatechusäure liefert.

0·2332 Grm. Substanz gaben 0·7055 Grm. Kohlensäure und 0·1178 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_{10}O_4$
C . . .	59·12	59·34
H . . .	5·61	5·49

Die salzsauren Lösungen, in welchen die basischen Zerstellungsproducte zu suchen waren, wurden eingeeengt, wobei sich ein bald erstarrendes Öl in nicht beträchtlicher Menge abscheidet, und beim Erkalten krystallisiren auch noch schöne, wasserhelle, grosse Krystalle an den Wänden des Gefässes aus, wie es für Papaverinchlorhydrat charakteristisch ist. Das Papaverin ist wohl nur mechanisch mit übergerissen worden, da es nicht unzersetzt flüchtig ist. Das Filtrat wurde nun in einem Kolben mit Ätzkali übersättigt, wodurch noch etwas Papaverin ausgefällt wird und dann destillirt. Die übergehenden Basen wurden in Salzsäure aufgefangen. Nach dem Eindampfen bleibt eine beträchtliche Menge eines leicht zerfliesslichen Chlorhydrates zurück, das mit Platinchlorid ein schön krystallisirendes,

rothgelbes Doppelsalz liefert, welches sehr annähernd¹ den Platingehalt des Methylaminchloroplatinates zeigt, möglicherweise aber auch Spuren von Platinsalmiak enthält.

I. 1·0762 Grm. Substanz gaben 0·4500 Grm. Platin.

II. 0·5023 Grm. „ „ 0·2099 „ „

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für	
I.	II.	$2(\text{CH}_3\text{NH}_2\text{HCl})\text{PtCl}_4$	$2(\text{NH}_4\text{Cl})\text{PtCl}_4$
P . . . 41·81	41·78	41·29	43·89

Die Kalischmelze wurde in Wasser aufgelöst, die Lösung ist zunächst blau gefärbt, wird dann violett, schliesslich roth, beim Ansäuern nimmt sie eine braunrothe Farbe an und es scheidet sich ein geringes Quantum eines schwarzen Körpers aus, der durch Filtration entfernt wird. Ohne auf die krystallirten Substanzen einzugehen, welche in diesem Rückstande enthalten sind, noch auf jene die aus der sauren Flüssigkeit durch Äther nicht extrahirbar sind, vorläufig Rücksicht zu nehmen, mir deren Besprechung für eine spätere Zeit vorbehaltend, will ich nur mittheilen, dass durch erschöpfendes Ausschütteln mit Äther, bedeutende Mengen extrahirt werden. Der Äther hinterlässt nach dem Verdunsten über 30 Percent des angewandten Papaverins an trockenem Rückstand, der im Wesentlichen aus Protocatechusäure bestehend, nur geringe Mengen Oxalsäure und minimale Quantitäten einer in Wasser schwer löslichen, daher leicht von der Protocatechusäure zu trennenden Substanz enthält. Nach dem Reinigen durch das Bleisalz und mehrmaligem Umkrystallisiren aus Äther und aus Wasser, war die Säure rein und schmolz bei 198°.

0·2274 Grm. trockener Substanz gaben 0·4568 Grm. Kohlen-säure und 0·0871 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$
C . . .	54·78	54·44
H . . .	4·21	3·89

¹ In meiner citirten vorläufigen Mittheilung sagte ich, es hätte „genau“ den Platingehalt des Methylaminchloroplatinates, nachdem ich damals der Berechnung des theoretischen Percentgehaltes, für Platin das alte Atomgewicht $\text{Pt} = 197$ zu Grunde gelegt hatte.

Beim Trocknen bei 105° gaben 0·4943 Grm. Substanz 0·0519 Grm. Wasser ab, was Einem Molecüle entspricht.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_7H_6O_4 + H_2O$
H ₂ O . . . 10·49	10·46

Zur Kenntniss der Papaverinsäure.

Aus dem Umstande, dass aus Papaverinsäure bei weiterer Oxydation Veratrum-, respective Hemipinsäure entstehen, wurde der Schluss gezogen, dass die Papaverinsäure, sowie diese beiden Säuren, 2—OCH₃ im Benzolreste enthalte; dies ist nun auch direct durch das Experiment nachgewiesen worden, indem Dr. Zeisel, welcher die Freundlichkeit hatte, die quantitative Methoxylbestimmung nach seiner mehrfach erwähnten Methode auszuführen, meine diesbezügliche Voraussetzung bestätigte:

0·2718 Grm. Substanz gaben 0·3892 Grm. Jodsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für 2—OCH ₃ in C ₁₆ H ₁₃ NO ₇
—OCH ₃ . . 18·98	18·73

Phenylhydrazinverbindung. Die schon früher nothwendig gewesene Annahme einer Aldehydgruppe im Molecüle der Papaverinsäure, findet eine weitere Bestätigung durch die Thatsache, dass diese Säure sich nach Art der Aldehyde und Ketone mit Phenylhydrazin, unter Wasseraustritt verbindet:

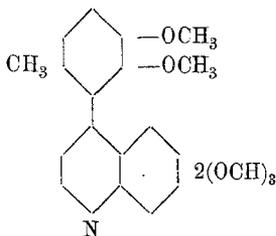
3 Grm. Papaverinsäure wurden in wässrigem Alkohol gelöst und nach E. Fischer's Vorschrift 2 Grm. salzsaures Phenylhydrazin und 3 Grm. essigsäures Natrium, ebenfalls in Weingeist gelöst, zugesetzt und längere Zeit am Wasserbade erwärmt; die Flüssigkeit färbt sich gelb und nach längerem Stehen scheidet sich ein gelber Niederschlag aus, der abfiltrirt und aus Weingeist mehrmals umkrystallisirt wird. Man erhält so die Phenylhydrazinverbindung in Gestalt hellgelber, bei 190° schmelzender Nadelchen, die den von der Formel geforderten Stickstoffgehalt haben.

0·4101 Grm. Substanz gaben bei B = 747·2 und t = 21°, V = 37·75 CC. Stickstoff.

bereits in der ersten Abhandlung Ausdruck gegeben wurde, dieselbe könnte ihre Entstehung wie bei den Chinaalkaloiden, der Cinchoninsäure oder Chininsäure, der Zerstörung des Benzolringes eines Chinolins verdanken.

Durch die in dieser Mittheilung constatirte Thatsache, dass sich unter gewissen Umständen bei der Oxydation des Papaverins ein Chinolinderivat, Dimethoxyloinchoninsäure, bilde, wird diese Vermuthung zur Gewissheit. Das Papaverin ist also wirklich ein Derivat des Phenylchinolins und zwar des γ -Phenylchinolins, des einzigen bisher noch unbekanntes, von der Theorie vorausgesehenen, im Pyridinkerne substituirten.

Von den 4—OCH₃ des Papaverins sind 2—OCH₃ bezüglich ihrer Stellung bekannt, ebenso kann es keinem Zweifel unterliegen, dass an Stelle der Gruppe —COH der Papaverinsäure im Papaverin eine Methylgruppe stehen müsse, hingegen ist von den anderen zwei OCH₃-Gruppen nur so viel sichergestellt, dass sie als Seitenketten dem Benzolringe des Chinolinkernes angehören. Es bleibt daher zur vollständigen Aufklärung der Constitution des Papaverins nur noch Eines zu thun übrig, das ist die Stellung dieser beiden —OCH₃-Gruppen zu ermitteln, eine Aufgabe, die zu lösen mir hoffentlich bald gelingen wird. Man gelangt demnach zu folgender Constitutionsformel des Papaverins



welche allen bisher über das Papaverin ermittelten Thatsachen, allen Spaltungen und selbstverständlich auch seiner Zusammensetzung, entsprechend der Formel C₂₀H₂₁NO₄ nach jeder Richtung in vollkommen befriedigender Weise Genüge leistet. Die Constitution des Papaveraldins und Papaverolins ergibt sich hieraus von selbst.