

Untersuchungen über Papaverin.

IV. Abhandlung.

Von Dr. Guido Goldschmidt.

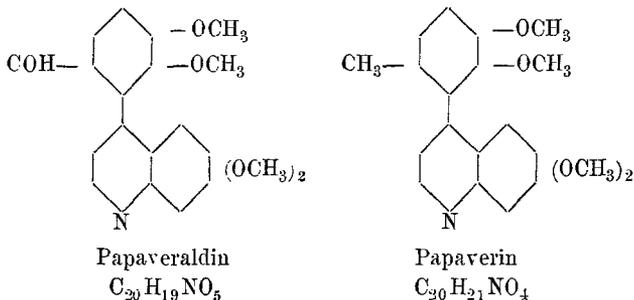
(Aus dem Universitätslaboratorium des Prof. v. Barth.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 15. Juli 1886.)

Zur Kenntniss des Papaveraldins.

Die Darstellung dieser neuen nach der Formel $C_{20}H_{19}NO_5$ zusammengesetzten Base, welche durch gemässigte Oxydation bei Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen aus dem Papaverin entsteht, wurde in der vorhergehenden Abhandlung¹ ausführlich beschrieben. Auch wurden deren Eigenschaften, sowie diejenigen des Chlorhydrates, des sauren Sulfates, des Platinchloriddoppelsalzes und der Phenylhydrazinverbindung, eingehend daselbst besprochen.

Dem Papaveraldin muss nach allen bisher über dasselbe bekannten Thatsachen, die Constitution zukommen, welche durch nachstehende rationelle Formel veranschaulicht wird, in welcher



ebenso wie in jener des Papaverins selbst, die Stellung der im Benzolkerne des Chinolins befindlichen Methoxyyle noch unbekannt

¹ Monatshefte für Chemie VI, pag. 954.

ist. Die nahe Beziehung des Papaveraldins zum Papaverin ist in die Augen fallend.

Im Vorliegenden sollen nun zur näheren Charakterisirung dieser interessanten Base, noch einige neue Verbindungen derselben, die seither dargestellt und studirt worden sind, beschrieben werden. Beiläufig sei bemerkt, dass die früher ausgesprochene Vermuthung, es werde sich durch entsprechende Variation der Versuchsbedingungen, eine Steigerung der Ausbeute an Papaveraldin erreichen lassen, schon bei dem ersten Versuche ihre Bestätigung gefunden hat. Bei der in der III. Abhandlung beschriebenen Darstellungsweise wurden etwas über 50% des angewandten Papaverins, an neuer Base gewonnen. Nach der im Folgenden mitgetheilten Methode, erhielt ich ein noch besseres Resultat, welches aber wohl auch nicht als das erreichbare Optimum anzusehen sein dürfte.

35 Grm. Papaverin in zur Lösung genügender Menge Schwefelsäure wurden auf 2 Liter verdünnt und mit 15 Grm. Kaliumpermanganat in $1\frac{1}{2}$ percentiger Lösung in der Kälte oxydirt, dann noch 35 Grm. einer 2 percentigen Chamäleonlösung successive zugesetzt. Bei Anwendung dieser Verhältnisse, wird die Grenze, bei welcher in der Kälte Entfärbung nicht mehr eintritt, nicht erreicht, es scheint aber für den Erfolg günstiger zu sein, wenn mit dem Zusatze des Oxydationsmittels nicht weiter gegangen wird. Es wird nun von dem ausgeschiedenen Braunstein filtrirt, (Filtrat = *A*) mit kaltem Wasser gewaschen, der Manganniederschlag in Wasser suspendirt und nach einem Verfahren, von welchem mein Freund, Professor Weidel, mir mittheilte, dass er es zur Gewinnung unlöslicher Oxydationsproducte aus dem Braunsteinniederschlage wiederholt mit gutem Erfolge angewandt hat, schweflige Säure bis zur Auflösung des Manganniederschlages eingeleitet. Es bleibt ein hellgelber Niederschlag, nahezu reines Papaveraldin im Trockengewichte von $18\frac{1}{2}$ Grm. zurück (Filtrat hievon = *B*). Dieses im Wesentlichen schwefelsaures Mangan enthaltende Filtrat scheidet beim Eindampfen eine braune Schmiere ab, die durch Filtration entfernt wird. Löst man sie in kaltem Alkohol, so bleibt eine nahezu weisse, in feinen Nadelchen krystallisirende Substanz ungelöst, die bei 230° ohne Zersetzung schmilzt. Sie ist in kohlen-saurem Natrium unlöslich,

löst sich in kalter concentrirter Schwefelsäure mit gelber Farbe; beim Erwärmen wird die Flüssigkeit schön roth.¹ Diese Substanz, von der nicht ganz 0.2 Grm. erhalten worden sind, ist früher nicht beobachtet worden, sie konnte der geringen Menge wegen nicht weiter untersucht werden. Die Unlöslichkeit in kohlensaurem Alkali und der Umstand, dass sie mit Salzsäure ein in feinen gelben Nadeln krystallisirendes Salz gibt, beweist, dass sie eine Base ist. Das alkoholische Filtrat von dieser Base wird eingedunstet, der Rückstand mit sehr verdünntem kohlensaurem Natrium gekocht, und dann mit Weingeist in der Kälte behandelt; die braune Schmiere löst sich darin auf, und dem manganbältigen Niederschlage lässt sich durch warmen Alkohol eine beim Erkalten auskrystallisirende Substanz entziehen, die sich als unoxydirt gebliebenes Papaverin erwies. Das eingedampfte und von der zuletzt besprochenen Schmiere befreite Filtrat (*B*) vom Papaveraldin, wird nun zur Abscheidung des Mangans mit kohlensaurem Natrium versetzt, das Mangancarbonat entfernt, die Flüssigkeit zur Trockene gebracht, und der Rückstand mehrmals mit kochendem Alkohol extrahirt. Nach dem Abdestilliren desselben bleibt ein brauner krystallinischer Rückstand, der in wenig Wasser gelöst wurde. Salzsäure fällt aus dieser Lösung eine in gelblichen Nadeln krystallisirende, bei 205° unter Aufbrausen schmelzende Säure — Dimethoxyleinchoninsäure.

Das saure Filtrat (*A*) vom Braunstein enthält Veratrum-säure, sehr geringe Mengen Hemipinsäure, neben etwas brauner Schmiere, welche durch Schütteln mit Äther entzogen wurden. Die wässrige Flüssigkeit wurde mit kohlensaurem Kalium übersättigt und zur Vertreibung des gelösten Äthers erwärmt. Es erfolgt eine geringe Ausscheidung von Papaverin. Das Filtrat hievon, zur Krystallisation eingedampft, von ausgeschiedenem schwefelsaurem Kalium getrennt, zur Trockene gebracht, gab an kochenden Alkohol oxalsaures Kalium ab.

Nach dem hier beschriebenen Verfahren, werden also nahezu 53 Percent des angewandten Alkaloids an Papaveraldin erhalten, überdies aber eine nicht unbeträchtliche Menge unoxydirten Papaverins zurückgewonnen.

¹ Diese nicht sehr intensive Farbeuraction rührt möglicherweise von geringen Mengen der Substanz beigemengten Papaveraldin her.

Papaveraldinnitrat. Die Base muss zur Darstellung dieses Salzes in sehr verdünnter, aber überschüssiger Salpetersäure aufgelöst werden; es krystallisirt dann beim Erkalten der Lösung in Gestalt sehr feiner, langer, citronengelber Nadeln aus. Es entstehen hiebei nur Spuren leicht löslicher Nebenproducte, wahrscheinlich Nitroverbindungen, die bei Anwendung concentrirter Salpetersäure in bedeutenderem Masse gebildet werden. Durch kochendes Wasser wird das Papaveraldinnitrat leicht und vollständig zersetzt.

Zur Analyse wurde die bei 100° getrocknete Substanz mit Wasser gekocht und das ausgeschiedene Papaveraldin auf gewogenem Filter gesammelt.

0·2920 Grm. Substanz gaben 0·2459 Grm. Papaveraldin.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5 \cdot HNO_3$
Papaveraldin . . . 84·21	84·85

Die Wasserbestimmung zeigte, dass das Nitrat mit 2 Molekülen Krystallwasser anschiesst.

0·3197 Grm. Substanz verloren bei 100° 0·0277 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5 \cdot HNO_3 + 2H_2O$
H_2O 8·66	7·96

Papaveraldinpicrinsäure. Hellgelbe, feine, mikroskopische, zu kugelförmigen sehr voluminösen Aggregaten vereinigte Nadeln, die sich beim Zusammengiessen heisser alkoholischer Lösungen äquivalenter Mengen der Bestandtheile nach dem Erkalten ausscheiden. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 208—209°.

Bei der Analyse gaben 0·4268 Grm. Substanz 0·2571 Grm. Papaveraldin.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5 \cdot C_6H_3(NO_2)_3O$
Papaveraldin . . .	60·23	60·65

Papaveraldoxim. Papaveraldin wird mit etwa 5—6 Molekülen Hydroxylaminchlorhydrat und einer dem Letzteren äquivalenten Menge kohlen-saurem Natrium mehrere Stunden am aufsteigenden Kühler mit absolutem Alkohol gekocht, es wird vom ausgeschiedenen Chlornatrium filtrirt und erkalten, beziehungsweise eindunsten gelassen; es krystallisirt dann das Oxym des Papaveraldins in schönen, weissen, flachen Nadeln aus, deren Schmelzpunkt bei 245° gelegen ist. Die Substanz ist unlöslich in Wasser, nicht allzu schwer löslich in kochendem Alkohol. Die Analyse ergab die von der Formel des Oxyms geforderte percentische Zusammensetzung:

0·1989 Grm. Substanz bei 100° getrocknet, gaben 0·4743 Grm. Kohlensäure und 0·0968 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_5$
C	65·44	65·22
H	5·41	5·43

Das Entstehen dieser Verbindung ist eine weitere Stütze für die in dem Papaveraldin angenommene Aldehydgruppe.

Papaveraldinmethyljodid. 3 Grm. Papaveraldin wurden sechs Stunden lang mit etwas mehr als der äquivalenten Menge Jodmethyl im geschlossenen Rohre auf 100° erhitzt. Die Reactions-masse wurde dann in Wasser gelöst, von einer geringen Menge darin kaum löslichen, röthlichen Krystallnadeln, deren Schmelzpunkt über 210° lag, durch Filtration befreit. Der noch warmen wässerigen Lösung wurde etwas Alkohol zugesetzt und dann wurde über Schwefelsäure verdunsten gelassen. Es schiessen gelbe Prismen an, die bei 126° weich werden, bei 135° unter Aufbrausen schmelzen. Die Substanz ist wasserhältig; wenn man sie im Vacuum über Schwefelsäure auf constantes Gewicht bringt, so enthält sie noch 2 Moleküle Krystallwasser.

0·4239 Grm. Substanz im Vacuum getrockneter Substanz gaben 0·1880 Grm. Jodsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5CH_3J + 2H_2O$
J 23·97	23·80

Es ist nicht möglich, die Substanz unzersetzt wasserfrei zu erhalten; mehrere Versuche ergaben nämlich nach dem Trocknen bei 100°, statt eines höheren einen niederen, als den obigen Jodgehalt, so dass mit dem Wasser unter diesen Verhältnissen jedenfalls auch Jodmethyl oder Jodwasserstoff entweicht. Dem entsprechend, war der Gewichtsverlust bei 100° immer ein beträchtlich grösserer, als dem Wassergehalt der Substanz entspricht. Im Vacuum über Schwefelsäure verliert die Substanz nicht ganz ein Molekül Wasser, sie verwittert nämlich schon beim Stehen an der Luft.

- I. 0·4276 Grm. Substanz gaben nach mehrstündigem Stehen an der Luft im Vacuum über Schwefelsäure 0·0810 Grm. Wasser ab.
 II. 0·4841 Grm. unter gleichen Umständen 0·0130 Grm. Wasser.
 III. 0·4356 Grm. unter gleichen Umständen 0·0117 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden			Berechnet für 1 H ₂ O in $C_{20}H_{19}NO_5CH_3J + 3H_2O$
I	II	III	
H ₂ O 1·89	2·69	2·69	3·28

Herr Heinrich Baron von Foulton hatte die Güte, die krystallographische Untersuchung dieser Substanz auszuführen, und theilt mir hierüber Nachstehendes mit:

„Diese Substanz bildet sechsseitige Säulen mit basischer Begrenzung. In der Prismenzone walten häufig zwei gegenüberliegende Flächen vor, parallel denen auf der Basis eine Streifung wahrzunehmen ist. Es dürfte diese Ebene der Symmetrieebene entsprechen. Die beiden Flächen wären dann als Querendflächen aufzufassen, die vier übrigen als Prismen.

Der Winkel zwischen Querendfläche und Prisma schwankt zwischen 51° und 53° , der Prismenwinkel zwischen 74° und 76° . Jener von den Prismen zur basischen Endfläche zwischen 83° und 84° . An einem Krystall wurde ein Querdoma beobachtet, dessen Winkel zur basischen Endfläche ungefähr 34° misst.

Parallel der basischen Endfläche sind die Krystalle vollkommen spaltbar. Einzelne spalten auch parallel der oben angeführten Streifung; es scheint diese Absonderung auf einen schaligen Aufbau oder parallele Verwachsung zurückzuführen zu sein.“

Papaveraldinbromäthyl. Äthylbromid verbindet sich bei Wasserbadtemperatur selbst bei 70stündiger Einwirkung im geschlossenen Rohre, nicht oder nur spurenweise mit Papaveraldin. Der Röhreninhalt gibt an Wasser nur Spuren ab und ist auch in Alkohol nur sehr schwer löslich; der Schmelzpunkt der Substanz ist auch der des Papaveraldins. Erhitzt man aber nur sechs Stunden auf 145° , so löst sich das Reactionsproduct vollkommen in heissem Wasser auf; beim Erkalten scheiden sich zuerst flockige Nadeln in geringer Menge aus, deren Schmelzpunkt über 270° liegt, die sich aber schon bei 250° dunkel färben. Beim Stehen des Filtrates dieser Nadeln über Schwefelsäure, krystallisirt das Papaveraldinbromäthyl in schönen Prismen aus.

0·4842 Grm. der im Vacuo über Schwefelsäure getrockneten Substanz gaben 0·1947 Grm. Bromsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5 \cdot C_2H_5Br$
Br 17·11	17·32

Die Substanz krystallisirt mit 3 Molekülen Wasser, die im Vacuum über Schwefelsäure vollständig abgegeben werden.

0·5393 Grm. Substanz verloren 0·0551 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5 \cdot C_2H_5Br + 3H_2O$
H ₂ O 10·22	10·46

Herr v. Foulton hat über das Papaveraldinbromäthyl nachstehende krystallographische Beobachtungen gemacht:

„Die Krystalle sind durch ihren ausgezeichneten sanduhrförmigen Bau merkwürdig. Sie stellen sechsseitige (häufig nur fünf Flächen vorhanden), kurze Säulen mit basischer Begrenzung dar. Sämmtliche Flächen sind gewölbt, schalig und riefig, so dass die Messungen sehr stark differirende Werthe ergeben. In der Prismenzone bewegen sie sich ungefähr zwischen 58 bis 65°. Messungen zur terminalen Begrenzung sind unmöglich, da die Basis kuppelförmig gewölbt ist. Die beiden Kegel, welche die Endflächen zur Basis haben, berühren sich nicht immer mit ihren Spitzen im Innern des Krystalles, sie sind braun, während der übrige Theil der Individuen licht, schwefelgelb ist.

Zwei der Flächen in der Prismenzone sind in der Regel breiter, als die übrigen; parallel diesen herrscht vollkommene Spaltbarkeit. Nach dem optischen Verhalten scheint diese Ebene die oder eine Symmetrieebene zu sein.“

Papaverinbenzylechlorid. Es ist mir nicht gelungen ein Additionsproduct von Papaveraldin mit Benzylechlorid in brauchbarer Form darzustellen. Bei 100° findet die Vereinigung nicht statt und bei höherer Temperatur, werden nur harzige, dunkelgefärbte Producte gebildet.

Einwirkung von Kalihydrat auf Papaveraldin.

Die Leichtigkeit einerseits, mit welcher die Einwirkung oxydirender Mittel die Spaltung des Papaverins in einen aromatischen und einen Chinolinkern bewirkt, die Schwierigkeit andererseits, mit welcher die, jener der Opiansäure und der Papaverinsäure correspondirende Aldehydgruppe des Papaveraldins oxydirt wird, liessen es von vorneherein als eine höchst schwierige Aufgabe erscheinen, die dem Papaveraldin entsprechende Monocarbonsäure, $C_{20}H_{19}NO_6$ aus diesem darzustellen. Mehrere in dieser Richtung angestellte Versuche mit verschiedenen Oxydationsmitteln und unter Einhaltung verschiedener Bedingungen, führten bis jetzt nicht zum angestrebten Ziele. Selbst bei Anwendung der mildesten Mittel und Eiskühlung, erfolgte immer Spaltung des Moleküls und Bildung von Producten, welche bereits

in früheren Abhandlungen als Oxydationsproducte des Papaverins selbst beschrieben worden sind.

Es wurde nun versucht, ob durch vorsichtige Einwirkung von Kalihydrat auf Papaveraldin, es nicht möglich wäre, diese Lücke in der Reihe von Oxydationsproducten des Papaverins auszufüllen und die gesuchte Säure nach der Cannizzarro'schen Reaction, neben dem dazu gehörigen Alkohol zu erhalten. Die Einwirkung des Ätzkalis musste schon deshalb eine äusserst mässige sein, wenn das Ziel erreicht werden sollte, weil ja sonst die Methoxylgruppen des Papaveraldins verseift werden mussten; der Umstand andererseits, dass selbst bei der energischen Einwirkung von Kalihydrat auf Papaverin, ein methoxylirtes Spaltungsproduct — Dimethylhomobrenzcatechin — erhalten worden war, liessen die Hoffnung gerechtfertigt erscheinen, dass die Reaction auch in diesem Falle im erwarteten Sinne verlaufen werde.

Es ist mir nun in der That gelungen, den Process so zu leiten dass keine Abspaltung von Methoxyl stattfand, aber schon bei diesem milden Eingriffe wurde der aromatische Theil des Papaveraldins vom Chinolinkerne abgespalten.

5 Grm. Papaveraldin wurden in nicht ganz entwässertes, geschmolzenes Ätzkali eingetragen und im selben Augenblicke die Flamme entfernt, einmal umgerührt und dann die Schmelze sofort in Wasser gelöst. Das Papaveraldin war im Ganzen höchstens eine halbe Minute der Einwirkung des Kali ausgesetzt. Die wässrige Lösung war schwach milchig getrübt; es wurde nun mit Schwefelsäure neutralisirt, von einer sehr geringen Menge schmieriger Ausscheidung, die etwas unzersetztes Papaveraldin eingeschlossen hatte, filtrirt und dann mit Schwefelsäure angesäuert. Es scheiden sich schöne, nahezu weisse Nadeln aus, welche $1\frac{1}{2}$ Grm. im Gewichte betragen, stickstofffrei waren, mit Kalk geglüht Veratrolgeruch lieferten, bei 180° flüssig wurden, kurz die Eigenschaften der Veratrumsäure hatten. Durch Ausschütteln der wässrigen Flüssigkeit mit Äther wurde noch nahezu 1 Grm. dieser Säure erhalten.

Die Analyse lieferte, ohne weitere Reinigung der Substanz, die von der Molecularformel der Veratrumsäure geforderten Procentzahlen:

0·2404 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·5222 Grm. Kohlensäure und 0·1158 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_{10}O_4$
C	59·24	59·34
H	5·35	5·48

Die von Veratrumsäure befreite Lösung wurde nun alkalisch gemacht und abermals mit Äther ausgeschüttelt; nach dem Abdestilliren desselben bleibt ein gelbes Öl zurück, welches nach einiger Zeit grünlich wird. Es schmeckt brennend, reagirt sehr stark alkalisch, gibt mit Salzsäure ein sehr leicht lösliches, in weissen Nadeln krystallisirendes Salz und die wässrige Lösung dieses Salzes gibt mit Platinchlorid einen hellgelben, in kochendem Wasser nicht allzuschwer löslichen Niederschlag, der sich beim Erkalten der siedenden Lösung wieder in Form kleiner, glänzender, flacher, hell orangegelber Nadeln abscheidet. Die Analyse dieses Doppelsalzes beweist, dass das Öl Dimethoxychinolin ist. Das lufttrockene Salz erleidet bei 105° keinen Gewichtsverlust, enthält also kein Krystallwasser.

0·3290 Grm. Substanz gaben 0·4052 Grm. Kohlensäure 0·1025 Grm. Wasser und 0·0782 Grm. Platin.¹

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $(C_{11}H_{11}NO_2 \cdot HCl)_2 PtCl_4$
C	33·59	33·57
H	3·46	3·06
Pt	23·77 ¹	24·69

Während bei dieser Reaction nahezu die theoretische Menge Veratrumsäure gewonnen werden kann, ist von dem Dimethoxychinolin nur eine geringe Quantität fassbar gewesen; wahrscheinlich wird ein Theil desselben, selbst bei der kurzen Versuchsdauer verflüchtigt und zersetzt. Das Studium dieser interessanten Substanz, soll nach den Sommerferien fortgesetzt werden. Sie

¹ Bei der Platinbestimmung wurde ein kleiner Gewichtsverlust durch geringes Überschäumen der sich im Schiffehen zersetzenden Substanz constatirt, daher das Deficit im Platingehalte.

zeigt in ihren äusseren Eigenschaften eine auffallende Ähnlichkeit mit Skraup's¹ *p*-Chinanisol; sie steht zu demselben in derselben Beziehung, wie die in der dritten Abhandlung² über Papaverin von mir beschriebene Dimethoxyloinchoninsäure zur Chininsäure und es ist zu erwarten, dass es leicht gelingen wird, das Dimethoxylochinolin aus Ersterer durch Destillation des Kalksalzes zu erhalten.

Über die Stellung der Methoxygruppen ist nur sichergestellt, dass dieselben dem aromatischen Theile des Chinolins angehören. Versuche sind im Gange, um die Stellung der correspondirenden Methoxyle im Papaverin selbst zu ermitteln, die wohl bald zu einem befriedigenden Abschlusse führen werden. Damit wird dann die Frage nach der Constitution des Papaverins, Papaveraldins, Papaverolins, der Dimethoxyloinchoninsäure und des Dimethoxylochinolins, auch bezüglich dieses allein noch unerledigten Punktes, vollkommen aufgeklärt sein.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit in Erinnerung bringen, dass bei der Einwirkung schmelzenden Kalis auf Papaverin, die in Abhandlung III eingehend behandelt ist, neben den dort ausführlich beschriebenen Spaltungsproducten, noch mehrere krystallisirte Substanzen entstehen, die sich durch auffallende Farbenreactionen mit Eisenchlorid auszeichnen. Schon damals habe ich die naheliegende Vermuthung ausgesprochen, dass diese Substanzen, Oxyssäuren oder Phenole sein dürften. Nach den nun beim Papaveraldin gemachten Erfahrungen, ist es wohl sehr wahrscheinlich, dass sich unter denselben Dioxyloinchoninsäure oder Dioxylochinolin oder vielleicht beide Körper befinden dürften, und es soll daher demnächst die Einwirkung schmelzenden Ätzkalis auf Papaverin in grösserem Massstabe studiert werden, um womöglich diese Körper zu isoliren.

Reduction des Papaverins.

Papaverin wird in verdünnter Salzsäure gelöst, mit viel Wasser verdünnt, und bis etwas mehr als die doppelte Menge Zinn, die successive eingetragen wird, sich aufgelöst hat, am Wasserbade erwärmt, was bei 30—35 Grm. Papaverin etwa acht

¹ Monatshefte für Chemie VI, pag. 760.

² L. c.

Tage erfordert. Das Zinndoppelsalz des Reductionsproductes, das sich schon in der Wärme zum grossen Theile aus der sehr verdünnten Flüssigkeit ausgeschieden hatte, wird nach dem Erkalten abfiltrirt und aus kochendem Wasser umkrystallisirt. Aus den Mutterlaugen wird von diesem Salze noch mehr gewonnen, ausserdem syrupöse Ausscheidungen, die nach längerer Zeit theilweise erstarren.

Die schwerstlösliche Fraction des Zinndoppelsalzes wird nun nochmals in heissem Wasser gelöst, mit Schwefelwasserstoff zersetzt und nach dem Abfiltriren des gefällten Zinnsulfürs eingedampft. Es krystallisirt ein weisses Salz aus, welches bald verwitternde und zerfallende Krystalle darstellt, neben welchen noch einzelne der grossen charakteristischen Prismen des Papaverinchlorhydrates vorhanden waren. Es war ein Leichtes, dieselben durch ein Drahtnetz von einander zu trennen. Das Krystallpulver — Chlorhydrat der neuen Hydrobase — wurde nun in Wasser gelöst und durch Ammoniak zersetzt, wodurch die Base in Gestalt feiner Nadeln gefällt wird.

Die Base kann aus kochendem Wasser, besser aus sehr stark verdünntem Weingeist umkrystallisirt werden; der Schmelzpunkt, der zuerst bei 198° beobachtet wurde, steigt dadurch auf 200° bis 201°, wobei aber auch schon bei 198° Erweichen der Probe stattfindet.

Die Analyse dieser Base zeigt, dass das Papaverin 4 Wasserstoffatome aufgenommen hat; sie ist demnach Tetrahydropapaverin.

I. 0·2474 Grm. Substanz gaben 0·6360 Grm. Kohlensäure und 0·1613 Grm. Wasser.

II. 0·2287 Grm. Substanz gaben 0·5880 Grm. Kohlensäure und 0·1525 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{20}H_{25}NO_4$
C	70·11	70·12	69·95
H	7·20	7·32	7·30

Das Tetrahydropapaverin löst sich in concentrirter Schwefelsäure in der Kälte leicht und farblos auf, beim Erwärmen

wird die Flüssigkeit dann braun. Es ist in kochendem Wasser nicht allzuschwer löslich und erweicht, wenn ungenügende Mengen angewandt werden, in demselben. In selbst ziemlich stark verdünntem Weingeist löst es sich leicht, sehr leicht in Alkohol, woraus es sich langsam, in an den Gefässwänden haftenden, zu Krusten vereinigten, kleinen, weissen Prismen ausscheidet. In Äther und Petroleumäther löst sich die Base schwer, leicht selbst in kaltem Chloroform und Schwefelkohlenstoff und ebenso leicht in Benzol und Aceton in der Wärme.

Salze des Tetrahydropapaverins.

Chlorhydrat. Dasselbe wird in Gestalt kleiner, farbloser, wasserhaltiger Prismen erhalten, die an der Luft bald verwittern. Es schmeckt sehr bitter und schmilzt unter stürmischer Zersetzung bei 290°. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich in der Kälte farblos auf, beim Erwärmen wird die Flüssigkeit gelb, dann braun. Eisenchlorid gibt mit der wässerigen Lösung in der Kälte keine Farbenreaction, erst beim Erwärmen wird die Flüssigkeit rothgelb. Das Salz scheint in Wasser leichter löslich zu sein, als das Papaverinchlorhydrat, obwohl es aus gemischten Lösungen der beiden Salze zuerst auskrystallisirt. Auch in Weingeist löst es sich ziemlich leicht auf.

- I. 0·2438 Grm. der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·5662 Grm. Kohlensäure und 0·1440 Grm. Wasser.
- II. 0·4624 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·1754 Grm. Chlorsilber.
- III. 0·4438 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·0187 Grm. Ammoniak.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{35}NO_4 \cdot HCl$
	I	II	III	
C	63·34	—	—	63·23
H	6·56	—	—	6·86
Cl	—	9·38	—	9·34
N ¹	—	—	3·47	3·70

¹ Diese Bestimmung ist von Herrn stud. Rud. Jahoda nach der Kjeldahl'schen Methode ausgeführt worden.

Der Wassergehalt des zwischen Fliesspapier getrockneten Salzes beträgt 3 Moleküle; bei längerem Stehen an der Luft verliert es einen Theil des Wassers und verwittert dabei zu einem blendend weissen Pulver. Nach zweitägigem Stehen enthielt es noch $1\frac{1}{2}$ Moleküle.

- I. 0·5083 Grm. des zwischen Fliesspapier getrockneten Salzes verloren bei 100° 0·0645 Grm. Wasser.
 II. 0·5280 Grm. unter denselben Umständen 0·0656 Grm.
 III. 0·2732 Grm. nach mehrstündigem Stehen an der Luft gewogen, verloren bei 100° 0·0294 Grm. Wasser.
 IV. 0·3444 Grm. Substanz nach zweitägigem Stehen gewogen, verloren 0·0212 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für $C_{20}H_{24}NO_4HCl$	
	I	II	III	IV	+ 3H ₂ O	+ 1½H ₂ O
H ₂ O	12·69	12·42	10·76	6·16	12·46	6·64

Der Güte des Herrn von Foullon verdanke ich nachstehende Mittheilungen über die Krystallform des Tetrahydropapaverinchlorhydrates:

„Krystallform: Monoklin.

Elemente so weit berechenbar: $a:b = 0·8054:1$; $\gamma = 96^\circ 38'$

Formen: c (001) m (110)

Winkel:

$m m'$ (110) ($\bar{1}\bar{1}0$) $76^\circ 44'$

$m c$ (110) (001) $81^\circ 42'$

Von den Prismenflächen sind selbst bei den kleinsten, schärfst ausgebildeten Kryställchen ($\frac{1}{2}$ Mm. Maximaldurchmesser), gewöhnlich nur je zwei tautozonal. m'' ($\bar{1}\bar{1}0$) und m''' ($\bar{1}10$) stellen öfter sehr steile Pyramiden vor. Diese Erscheinung ist im innigen Zusammenhange mit einer anderen. Während sonst gewöhnlich eine der häufigen Flächen einer Substanz die Anwachfläche bildet, ist es hier von Fall zu Fall eine andere, sehr complicirte Pyramide, die mehr weniger stark gegen c (001) geneigt, nur mit einer Fläche vorhanden ist und c einseitig meist

vollständig abschneidet. Weicht die Lage dieser Pyramide von c (001) stark ab, so sind die vier Prismenflächen nahe tautozonal, weicht sie wenig ab, so sinkt der Winkel mm'' (110) ($\bar{1}10$) über c (001) bis zu 173° herab.

Die Differenz wird aber niemals so gross, dass sie sich als einfache Zwillingsbildung erklären liesse, wogegen auch der ungestörte Austritt einer optischen Axe auf c (001) (Symmetrieebene, optische Axenebene) spricht.

Spaltbarkeit parallel c (001) vollkommen.“

Herr Dr. von Jaksch hatte die Güte auf mein Ersuchen das salzsaure Tetrahydropapaverin auf seine physiologischen Wirkungen zu prüfen. Für die mir hierüber zur Verfügung gestellten Beobachtungen sage ich ihm hiemit meinen Dank:

„In 1procentiger Lösung hat das salzsaure Tetrahydropapaverin absolut keine antifermentativen Wirkungen. In Dosen von 0.3 — 0.4 Grm. Kaninchen applicirt, entfaltet dieser Körper keine Temperatur herabsetzenden Wirkungen, der Harn hatte etwas stärker reducirende Eigenschaften, sonst jedoch war der Befund normal. Bei Verabreichung grösserer Dosen 0.5 — 0.6 Grm. raten ziemlich beträchtliche, bis 2° C. betragende Temperaturerniederungen auf, welche 4—6 Stunden anhielten.

Jedoch verhielten sich die Thiere gerade in dieser Beziehung sehr verschieden; in einzelnen Versuchen blieb die temperaturherabsetzende Wirkung aus, in anderen war sie sehr beträchtlich und betrug 3 — 4° C. Ziemlich wechselnd war auch der Befund im Harn; meist trat nach Dosen von 0.4 Grm. Albuminurie auf, bei höheren Dosen (0.5 und darüber) enthielt der Harn Eiweiss, Blut und sehr viele Niereneithelien und Cylinder, bisweilen gingen diese Anfälle vorüber und die Thiere waren nach 24 bis 48 Stunden wieder ganz munter, bisweilen aber trat nach dieser Zeit der Tod des Versuchstieres ein und man fand beide Nieren im Zustande heftiger Entzündung.

Ich glaube berechtigt zu sein, aus diesen Versuchen den Schluss zu ziehen, dass das salzsaure Tetrahydropapaverin ein heftiges Nierengift ist, inwiefern hier die Wirkung der anorganischen Säure in Betracht kommt und inwieweit diese Symptome als Wirkung der Base anzusehen sind, konnte ich vorläufig noch nicht entscheiden.“

Gleichzeitig hat Herr Dr. v. Jaksch auch das salzsaure Papaverin selbst in gleicher Richtung untersucht, da es durchaus zweifelhaft ist, ob den früher damit angestellten physiologischen Versuchen das reine Alkaloid zu Grunde gelegen hatte. Ich lasse dessen Angaben hier folgen:

„Dasselbe hebt in 1percentiger Lösung die ammoniakalische Gährung des Harns vollständig auf, ist dagegen in der oben genannten Concentration auf die Zersetzung der Milch und die alkoholische Gährung des Traubenzuckers ohne jeden Einfluss.

In Dosen von 0·1 Grm. ruft es bei gesunden Kaninchen ziemlich beträchtliche Temperaturerniedrigerungen hervor, welche jedoch nur 2—3 Stunden anhalten. Die Thiere werden unmittelbar nach der subcutanen Application des Mittels von heftigen Streckkrämpfen befallen, welche circa 10—15 Minuten andauern, und dem ein Stadium tiefster Bewusstlosigkeit folgt, das zwischen 1—2 Stunden anhält; meistens schon 3—4 Stunden nach Application des Mittels in der oben erwähnten Dose sind Thiere von 1000—1200 Grm. Gewicht, wieder ganz munter. Der Harn zeigt nach Verabreichung des Mittels gar keine pathologischen Bestandtheile.“

Saures Sulfat. Das Tetrahydropapaverin löst sich sehr leicht in verdünnter Schwefelsäure beim Erwärmen auf. Während des Erkaltes scheiden sich schöne, weisse Spiesse des sauren Salzes aus, die abfiltrirt und mit kaltem Wasser gewaschen wurden. Sie enthalten Wasser, das schon im Exsiccator über Schwefelsäure abgegeben wird. Dieses Salz schmeckt anfangs säuerlich, dann sehr bitter.

0·4793 Grm. bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·2253 Grm. schwefelsaures Barium.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{23}NO_4H_2SO_4$
H_2SO_4	21·85	22·23

Das Salz, welches übrigens schon an der Luft etwas verwittert, scheint mit 7 Molekülen Krystallwasser anzuschliessen:

0·6118 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0·1324 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot H_2SO_4 + 7H_2O$
H ₂ O 21·64	22·22

Saures Oxalat. Wenn man die Base in verdünnter Oxal- säure in der Wärme auflöst, so scheidet sich das Salz leicht in Gestalt weisser, sehr kleiner, lebhaft glitzernder Prismen ab; es scheint leichter löslich in Wasser zu sein, als das saure Oxalat des Papaverins und unterscheidet sich von diesem auch dadurch, dass es Krystallwasser enthält, das schon im Exsiccator, über Schwefelsäure vollständig abgegeben wird. Auch dieses Salz schmeckt anfangs sauer, dann sehr bitter.

0·2008 Grm. im Exsiccator getrockneter Substanz gaben 0·4505 Grm. Kohlensäure und 0·1133 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot C_2O_4H_2$
C 61·18	60·95
H 6·26	6·25

Der Krystallwassergehalt beträgt 6 Moleküle:

I. 0·2488 Grm. lufttrockener Substanz verloren im Exsiccator 0·0480 Grm. Wasser.

II. 0·2441 Grm. lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0·0477 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot C_2O_4H_2 + 6H_2O$
I.	II	
H ₂ O 19·29	19·54	19·96

Bichromat. Wenn man eine in Siedehitze gesättigte Lösung von Tetrahydropapaverinchlorhydrat mit Kaliumbichromatlösung versetzt, scheidet sich beim Erkalten das Salz in kleinen, gut ausgebildeten, glänzenden Prismen ab, die die Farbe des Kaliumbichromats besitzen, am Lichte aber missfärbig werden. Sie erweichen unter kochendem Wasser. Die krystallographische Untersuchung dieser Substanz soll nachgetragen werden.

0·3525 Grm. Substanz gaben 0·0592 Grm. Chromoxyd.

In 100 Theilen:

<u>Gefunden</u>	Berechnet für <u>$(C_{20}H_{25}NO_4)_2H_2Cr_2O_7$</u>
Cr ₂ O ₃ 22·06	22·22

Pikrinsäureverbindung. Kleine, hellcitronengelbe Nadeln, die sich rasch ausscheiden, wenn man die kochenden alkoholischen Lösungen äquivalenter Mengen der Bestandtheile vermischt. Die Verbindung ist in Alkohol sehr schwer löslich; sie schmilzt unter stürmischer Zersetzung bei 270°, nachdem sie schon bei 245° anfängt, sich schwarz zu färben.

0·4330 Grm. Substanz gaben bei $B = 751·6$ Mm. und bei $t = 20^\circ$, $V = 38·5$ CC. Stickstoff.

In 100 Theilen:

<u>Gefunden</u>	Berechnet für <u>$C_{20}H_{25}NO_4, C_6H_3O(NO_2)_3$</u>
N 10·05	9·79

Das Zinnchlorürdoppelsalz des salzsauren Tetrahydropapaverins krystallisirt aus Wasser in schönen, concentrisch gruppirten Nadeln, die wasserhändig sind, schnell verwitern und zerfallen.

Das Chloroplatinat scheidet sich in sehr hell gelbgefärbten, mikrokrystallinischen Nadeln aus, wenn die wässrige Lösung des Chlorhydrates mit Platinchlorid versetzt wird. Das Doppelsalz ist sehr schwer löslich, wasserhändig; es verliert bei 100° nur einen Theil des Wassers, bei 110° wird es wasserfrei.

0·2856 Grm. bei 110° getrockneter Substanz gaben 0·4592 Grm. Kohlensäure, 0·1290 Grm. Wasser und 0·0504 Grm. Platin.

In 100 Theilen:

<u>Gefunden</u>	Berechnet für <u>$(C_{20}H_{25}NO_4, HCl)_2PtCl_4$</u>
C 43·85	43·80
H 5·05	4·75
Pt 17·65	17·77

Wird das Salz bei 100° getrocknet, so enthält es noch 2 Moleküle Krystallwasser:

0·2781 Grm. Substanz gaben 0·4317 Grm. Kohlensäure;
0·1336 Grm. Wasser und 0·0478 Grm. Platin.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{25}NO_4HCl)_2 PtCl_4 + 2H_2O$
C 42·34	42·41
H 5·33	4·96
Pt 17·19	17·21

Das Doppelsalz enthält lufttrocken 3 Moleküle Krystallwasser, von denen eines bei 100°, der Rest erst bei höherer Temperatur entweicht.

I. 0·2835 Grm. Substanz verloren bei 100° 0·0054 Grm. Wasser

II. 0·2990 " " " " 110° 0·0134 " "

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $(C_{20}H_{25}NO_4HCl)_2 PtCl_4 + 3H_2O$	
I.	II.	$1H_2O$	$3H_2O$
H ₂ O 1·90	4·88	1·79	4·72

Wenn man Jodmethyl in ätherischer Lösung auf die neue Base einwirken lässt, so scheiden sich neben farblosen Prismen auch rothviolette Krystalle aus. Diese Reaction wird weiter verfolgt werden, sowie auch die Oxydationsproducte des Tetrahydropapaverins Gegenstand der Untersuchung werden sollen.

Neben dem krystallisirten Reductionsproducte wurden bei Einwirkung von Zinn und Salzsäure noch, wie bereits oben erwähnt wurde, syrupöse Substanzen erhalten, die auch nach Abscheidung des Zinns durch Schwefelwasserstoff, als Chlorhydrat nicht zum Krystallisiren zu bringen waren. Auch die aus diesem abgeschiedene freie Base, war unbrauchbar für die Untersuchung, denn sie war harzig und färbte sich bald dunkel.

Anhang.

In der II. Abhandlung dieser Untersuchungen habe ich durch zahlreiche Analysen absolut reinen Papaverins und durch vollständige Analysen von fünfzehn Derivaten dieses Alkaloides, von welchen zwölf durch Herrn Baron von Foullon krystallographisch untersucht worden sind, in unwiderleglicher und zwingender Weise nachgewiesen, dass das Papaverin nach der Formel $C_{20}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt ist. Dazu kommen nun noch weitere neun Derivate, von welchen fünf krystallographisch studiert sind, welche Herr stud. chem. J a h o d a¹ auf meine Veranlassung dargestellt hat. Überdies sprechen auch die mit dem Alkaloid ausgeführten Reactionen, soweit sie geeignet sind, zur Entscheidung dieser Frage herangezogen zu werden, zu Gunsten dieser Formel, welche bekanntlich zuerst von Merck aufgestellt worden ist. Dem gegenüber standen die Untersuchungen von Hesse, welche ihn veranlassten für Papaverin die Formel $C_{21}H_{21}NO_4$ anzunehmen, der sich auch Beckett und Wright und Claus und Huetlin angeschlossen haben. Ich habe schon seinerzeit meiner Ansicht Ausdruck gegeben, dass es „nöthig sei, von den dargestellten Körpern Elementaranalysen auszuführen, nachdem es mir unzureichend schien, sowie dies grösstentheils durch Hesse geschehen ist, nur Metall- oder Haloidbestimmungen zur Entscheidung der Frage zu benützen, wo die Differenzen gering sind, während sich im Kohlenstoffgehalte durchwegs eine Differenz von mehr wie Ein Procent ergibt.“ Es wurde ferner darauf aufmerksam gemacht, dass, wenn man Hesse's Analysen² des Platindoppelsalzes mit den unter Zugrundelegung des seither corrigirten Atomgewichtes des Platins berechneten theoretischen Percentzahlen der zwei fraglichen Formeln vergleicht, diese Analysen selbst, entschieden zur Formel mit 20 Kohlenstoff führen. Im Übrigen hatte ich häufig Gelegenheit darauf hinzuweisen, dass die von mir beobachteten Eigenschaften des Papaverins und seiner Derivate, in vollkommener Übereinstimmung stehen mit demjenigen, was hierüber durch Hesse und andere Forscher bekannt worden ist und ich kam schliesslich zu der Schlussfolgerung „dass ich mit Rücksicht darauf, die Möglichkeit für ausgeschlossen halte, es könne sich um zwei von einander in ihren Formeln um Ein Kohlenstoffatom sich unterscheidende einheitliche Körper handeln“.

¹ Siehe die folgende Abhandlung.

² Hesse hat nur Platinbestimmungen, keine Elementaranalysen mitgetheilt.

In dem zuletzt erschienenen Hefte des „Neuen Handwörterbuches der Chemie“ (Fehling—Hell) befindet sich nun der Artikel „Papaverin“, dessen Verfasser Hesse ist. Ich sehe mich genöthigt, mit Rücksicht auf die grosse Verbreitung dieses Werkes und wegen der grossen Autorität, welche der Verfasser des Aufsatzes mit Recht genießt, zu dem Inhalte dieses Artikels Stellung zu nehmen. Hesse stellt es nämlich in demselben als Thatsache hin, dass es zwei von einander in ihrer Zusammensetzung verschiedene Alkaloide $C_{20}H_{21}NO_4$ und $C_{21}H_{21}NO_4$, gebe, von denen er Ersteres Papaverin, Letzteres Pseudopapaverin nennt, ohne dass für die Existenz des Letzteren bisher von ihm oder von anderer Seite, irgendwelche Thatsachen mitgetheilt worden wären. Hesse beschreibt die Darstellung des Papaverins und meint: „Ob das nun erhaltene Alkaloid, Papaverin, Pseudopapaverin oder ein Gemenge von beiden ist, darüber kann nur die weitere Untersuchung desselben entscheiden.“ Nach Hesse haben auch „im Übrigen (i. e. abgesehen von der Zusammensetzung) die beiden Alkaloide die gleichen oder fast die gleichen Eigenschaften.“ Es wäre sehr wünschenswerth gewesen, dass Hesse, bevor er ohne zwingenden Grund ein neues Alkaloid in die Literatur einführt, die Verschiedenheit in der Zusammensetzung wirklich auch mit Zahlenbelegen erwiesen hätte, ein Wunsch, der in Anbetracht der Übereinstimmung „im Übrigen“ und mit Rücksicht auf das reiche Materiale, welches ich in dieser Richtung geliefert habe, wohl gerechtfertigt erscheinen dürfte. Ja, die durch so hervorragende Krystallisationsfähigkeit ausgezeichneten Derivate des Papaverins hätten vielleicht, im Vergleiche mit den Formen der entsprechenden Derivate des, wie ich es bis zur Beibringung thatsächlicher Beweise vorläufig nennen will, „angeblichen Pseudopapaverins“ allein schon, genügend sichere Anhaltspunkte zur Entscheidung über Identität oder Verschiedenheit liefern können.
