

Über einige neue Salze des Papaverins.

Von stud. chem. **Rudolf Jahoda.**

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

(Mit 1 Holzschnitt.)

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

Im Anschlusse an die Arbeit des Herrn Dr. G. Goldschmiedt¹, in welcher die Zusammensetzung des Papaverins endgiltig als der Formel $C_{20}H_{21}NO_4$ entsprechend festgestellt worden ist, habe ich es auf dessen Veranlassung unternommen, eine weitere Anzahl von Derivaten darzustellen und zu untersuchen.

Dabei war auch die eminente Krystallisationsfähigkeit der meisten in der citirten Abhandlung beschriebenen Substanzen mitbestimmend, da es für die krystallographische Untersuchung mit Hinblick der aus denselben etwa abzuleitenden theoretischen Betrachtungen von Werth sein musste, eine möglichst grosse Reihe von Derivaten einer und derselben Substanz studiren zu können.

Es wurden einige Salze organischer Säuren, Doppelsalze mit Zink, Cadmium und Quecksilber mit den Halogenen und schliesslich noch einige Halogenalkyladditionsproducte dargestellt. Sie wurden, ausschliesslich dieser letzteren, durch Vereinigung der alkoholischen oder weingeistigen Lösungen der Bestandtheile erhalten, die Alkyladditionsproducte durch Erhitzen im zugeschmolzenen Rohre im Wasser- und Ölbad.

Als Ausgangsmaterial wurde ein Präparat verwendet, das allen Anforderungen des chemisch reinen Papaverins, betreffend

die farblose schwefelsaure Lösung in der Kälte, sowie die Schmelztemperatur von 147° entsprach. Es war durch fünfmaliges Umkrystallisiren des sauren Oxalates des käuflichen Alkaloids aus heissem Wasser und der daraus gewonnenen reinen Base aus Alkohol gereinigt worden.

Es sei gleich an dieser Stelle erwähnt, dass die Resultate sämtlicher Analysen für die alte, zuerst von Merck aufgestellte Formel des Papaverins mit 20 Kohlenstoffatomen sprechen, die gegenüber Hesse's Behauptung von Goldschmidt wieder zu Ehren gebracht wurde.

Den Berechnungen sind die von Lothar Meyer und Seubert corrigirten Atomgewichte zu Grunde gelegt.

Die Krystallmessungen verdanke ich der besonderen Freundlichkeit des Herrn Heinrich Baron v. Foullon, Adjunct der k. k. geologischen Reichsanstalt, wofür ihm hier der wärmste Dank ausgesprochen sei.

Neutrales bernsteinsaures Papaverin fällt als blendend weisses Pulver aus sehr verdünntem Weingeist. Durch Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol erhält man grosse tafelförmige Krystalle. Das Salz schmilzt bei 171° , ist in heissem Wasser löslich.

Die Analyse ergab für 0.2696 Grm. Substanz 0.6512 Grm. Kohlensäure und 0.1460 Grm. Wasser.

In 100 Theilen:

| Berechnet | | Berechnet |
|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|
| für $(C_{20}H_{21}NO_4)_2C_4H_6O_4$ | Gefunden | für $(C_{21}H_{21}NO_4)_2C_4H_6O_4$ |
| C. . . 66.31 | 65.87 | 67.29 |
| H. . . 6.04 | 6.02 | 5.86 |

(Die krystallographische Untersuchung des neutralen bernsteinsauren Papaverin ist dermalen nicht beendet und wird in einer weiteren Arbeit nachgetragen werden.)

Benzoësaures Papaverin bildet farblose, gut ausgebildete Krystalle von ziemlicher Grösse, wenn es sich sehr langsam

aus Alkohol ausscheidet; im anderen Falle ist deutlicher Geruch nach Benzoësäure wahrnehmbar und verschiedene Krystallformen lassen sich schon mit freiem Auge erkennen. Es schmilzt bei 145° , ist in Alkohol leicht löslich, nicht aber in Wasser.

0·3445 Grm. Substanz gaben 0·8905 Grm. Kohlensäure und 0·1952 Grm. Wasser.

Daraus in 100 Theilen:

| Berechnet | | Berechnet |
|---------------------------------|----------|-----------------------------|
| für $C_{20}H_{21}NO_4C_7H_6O_2$ | Gefunden | $C_{21}H_{21}NO_4C_7H_6O_2$ |
| C... 70·27 | 70·49 | 71·01 |
| H... 5·87 | 6·29 | 5·72 |

Krystallsystem: Triklin.

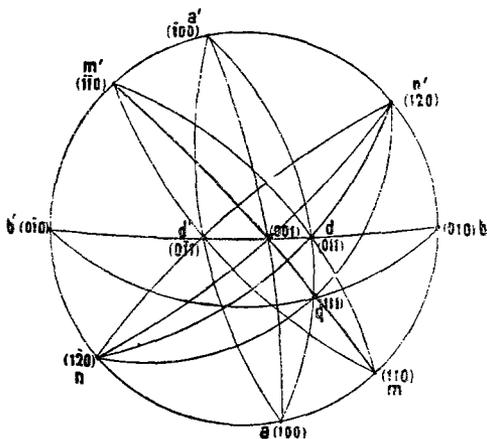
Axenverhältniss: $a:b:c=0\cdot4591:1:0\cdot6804$; $\xi=97^{\circ}46'$,
 $\eta=95^{\circ}27'$, $\zeta=99^{\circ}2'$.

Formen: $a(100)b(010)c(001)m(110)n(1\bar{2}0)d(011)d'(0\bar{1}1)$
 $p(111)$.

Winkel:

| Flächen | Messung | Rechnung |
|-----------------------|-----------------|-----------------|
| $ac(100)(001)$ | $83^{\circ}11'$ | — |
| $ap(100)(111)$ | $49^{\circ}0'$ | $48^{\circ}32'$ |
| $pd(111)(011)$ | $31^{\circ}4'$ | $31^{\circ}13'$ |
| $am(100)(110)$ | $31^{\circ}4'$ | — |
| $mb(110)(010)$ | $49^{\circ}1'$ | — |
| $bn'(010)(\bar{1}20)$ | $39^{\circ}35'$ | $39^{\circ}30'$ |
| $ad'(100)(0\bar{1}1)$ | $88^{\circ}30'$ | $89^{\circ}1'$ |

| Flächen | Messung | Rechnung |
|---------------------------------------|----------|----------|
| bd (010)(011) | 53° 21' | — |
| dc (011)(001) | 27° 52' | — |
| cd' (001)(0 $\bar{1}1$) | 32° 21' | 32° 18' |
| bp (010)(111) | 57° 8' | 56° 57' |
| mp (110)(111) | 37° 33' | 37° 31' |
| pc (111)(001) | 42° 37° | 42° 38' |
| md (110)(011) | 63° 37' | 63° 20' |
| md' (110)(0 $\bar{1}1$) | 100° 51' | 101° 18' |
| $n'c$ ($\bar{1}20$)(001) | 86° 28' | 86° 40' |
| $n'd$ ($\bar{1}20$)(011) | 65° 17' | 65° 40' |
| $n'd'$ ($\bar{1}20$)(0 $\bar{1}1$) | 111° 39' | 111° 18' |
| $n'p$ ($\bar{1}20$)(111) | 87° 0 | 86° 56' |



Von Interesse ist hier die Wiederholung gewisser Winkel, die nach den Messungsergebnissen sehr nahe übereinstimmen, so: $ab'(100)(0\bar{1}0)$ und $a'd(\bar{1}00)(011)$, $am(100)(110)$ und $dp(011)(111)$, endlich $mb(110)(010)$ und $ap(100)(111)$. Man denkt

natürlich sofort an Zwillingsbildung; hiervon ist jedoch an den, nach der *c* Axe kurz säulenförmigen Krystallen keine Andeutung wahrzunehmen.

Die drei Endflächen dominiren, alle anderen Formen treten als schmale Abstumpfungen auf.

Salicylsaures Papaverin scheidet sich aus Alkohol sehr leicht in prachtvollen grossen, scharf ausgebildeten Krystallen aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 130°.

Die Verbrennung von 0·21875 Grm. Substanz ergab für Kohlensäure 0·5450 Grm. und Wasser 0·1185 Grm.

In 100 Theilen:

| Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_7H_6O_3$ | Gefunden | Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4C_7H_6O_3$ |
|--|----------|--|
| C . . . 67·85 | 67·93 | 68·69 |
| H . . . 5·67 | 6·01 | 5·53 |

Krystallsystem: Monoklin.

Elemente: $a : b : c = 1 : 1613 : 1 : 1685$ $\gamma = 102^\circ 39'$.

Formen: $a(100)$ $c(001)$ $m(110)$ $p'(\bar{1}11)$ $d'(\bar{2}01)$.

Winkel:

| Flächen | Messung | Rechnung |
|-------------------------------------|----------|----------|
| $ac(100)(001)$ | 77° 21' | — |
| $cd'(001)(\bar{2}01)$ | 72° 44' | 72° 52' |
| $am(100)(110)$ | 58° 41' | 58° 31' |
| $cp'(001)(\bar{1}11)$ | 66° 39' | — |
| $p'm'(\bar{1}11)(\bar{1}10)$ | 29° 54' | 29° 53' |
| $p'p''(\bar{1}11)(\bar{1}\bar{1}1)$ | 104° 17' | — |
| $p'a'(\bar{1}11)(\bar{1}10)$ | 68° 29' | 68° 16' |
| $p'd'(\bar{1}11)(\bar{2}01)$ | 55° 46' | 55° 36' |
| $m'd'(\bar{1}10)(\bar{2}01)$ | — | 63° 14' |

Die farblosen Kryställchen sind nach $c(001)$ tafelförmig. Abwechselnd sind die Prismen etwas breiter und die Pyramiden sehr schmal oder die Pyramiden breit und die Prismen bilden Faceten. d' ($\bar{2}01$) tritt bei allen Kryställchen auf.

Beabsichtigt war es, neben der ortho-, auch die meta- und para-oxybenzoësaure Verbindung darzustellen, was jedoch nicht gelang. Es schieden sich anfangs Krystalle aus, die sich jedoch als reines Papaverin erwiesen. Die weitere Ausscheidung bestand aus wechselnden Gemengen beider Bestandtheile, wobei die Para-Verbindung besonderes Neigen zur Harzbildung zeigte.

Jodwasserstoffsäures Papaverindijodid. Diese schon von Anderson¹ und Jörgenson² dargestellte Verbindung wurde erhalten durch Fällung einer Lösung des Papaverinchlorhydrates mit einer Auflösung von Jod in Jodkalium. Aus Weingeist ist es leicht in guten Krystallen von sehr schön purpurrother Farbe zu erhalten.

Die Analyse ergab für 0·3075 Grm. Substanz 0·29618 Grm. Jodsilber.

In 100 Theilen:

| Berechnet | | Berechnet |
|--------------------------------|-------------|--------------------------------|
| für $C_{20}H_{21}NO_4HJ + J_2$ | Gefunden | für $C_{21}H_{21}NO_4HJ + J_2$ |
| $J \dots 52\cdot80$ | $52\cdot58$ | $51\cdot94$ |

Die kleinen Kryställchen, von denen nur ganz wenige eine Länge von 1 Mm. erreichen zeigen die Farbe des rothen Blutlaugensalzes bei fast metallischem Glanze. Weit aus die Mehrzahl der Säulchen erweisen sich als Verwachsungen mehrerer Individuen, bei den Einzelindividuen gewahrt man häufig eine tiefe Rinne an Stelle der Endfläche (100).

Krystallsystem: Monoklin.

Beobachtete Formen: $c(001)$ $m(110)$ vereinzelt Krystalle haben Andeutungen von $a(100)$ und $b(010)$.

¹ Journal für praktische Chemie 2. pag. 441.

² Annal. d. Chem. u. Pharm. 94, pag. 235.

Winkel: Die angeführten Werthe sind nur genäherte, weshalb auf eine Ableitung von Elementen (so weit berechenbar) verzichtet wurde.

$$\begin{array}{l} m : m' \text{ (110) (}\bar{1}\bar{1}0\text{)} \quad 70^\circ 30' \\ m : c \text{ (110) (001)} \quad 86^\circ 35' \text{ gemessen} \\ a : c \text{ (100) (001)} \quad 85^\circ 49' \text{ berechnet.} \end{array}$$

Die Kryställchen zeigen auf den Prismenflächen stark schiefe Auslöschung und bedeutende Absorption.

Durch Schütteln des Papaverinrijodids in heisser alkoholischer Lösung mit Quecksilber erhält man ein Quecksilberjodiddoppelsalz von der Formel $(C_{20}H_{21}NO_4HJ)_2HgJ_2$. Aus Alkohol krystallisirbar. Dem Lichte ausgesetzt scheiden sich kleine rothe Krystalle des Perjodids aus.

0·2135 Grm. Substanz liefern 0·2658 Grm. Kohlensäure, 0·0640 Grm. Wasser und 0·0286 Grm. Quecksilber.

In 100 Theilen:

| Berechnet | | Berechnet |
|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|
| für $(C_{20}H_{21}NO_4HJ)_2HgJ_2$ | Gefunden | für $(C_{21}H_{21}NO_4HJ)_2HgJ_2$ |
| C . . . 34·58 | 33·90 | 35·69 |
| H . . . 3·17 | 3·32 | 3·12 |
| Hg . . 14·43 | 13·38 | 14·18 |

Bei den Doppelsalzen machte ich die Erfahrung, dass häufig nur bei Anwendung von absolutem Alkohol die Vereinigung der Bestandtheile in dem gewünschten molekularen Verhältnisse vor sich geht. Zur Analyse wurden die Doppelsalze, wenn auch nur im Wasser suspendirt, mit kohlensaurem Natron gekocht, der Niederschlag abfiltrirt und das Papaverin daraus mit kochendem Alkohol extrahirt. Die kohlensaure Verbindung vom Filter in eine Platinschale gespült und nach der üblichen Methode weiter bestimmt. Im Filtrate konnten die Halogene ausgefällt werden.

Papaverinchlorhydrat - Cadmiumchlorid. Scheidet sich aus Alkohol in kleinen, aber guten Krystallen aus, die sich

jedoch nach längerem Verbleiben in der Lösung trüben. Schmelzpunkt 176°.

0·8180 Grm. Substanz ergab 0·1100 Grm. Cadmiumoxyd,
 0·4400 " " " 0·2665 " Chlorsilber,
 0·3175 " " " 0·6015 " Kohlensäure
 und 0·1620 " Wasser.

In 100 Theilen:

| Berechnet für $(C_{20}H_{21}NO_4HCl)_2CdCl_2$ | Gefunden | Berechnet für $(C_{21}H_{21}NO_4HCl)_2CdCl_2$ |
|--|----------|--|
| Cd . . . 11·98 | 11·77 | 11·68 |
| Cl . . . 15·18 | 14·98 | 14·80 |
| C . . . 51·39 | 51·65 | 52·60 |
| H . . . 4·72 | 5·66 | 4·60 |

Krystallsystem: Tetragonal, isomorph mit Papaverinchlorhydrat-Zinkchlorid. ¹

Elemente: $a : a : c = 1 : 1 : 0·6457$.

Formen: $c(001) d(101) g(305) m(110) p(111)$.

Winkel:

| Flächen | Messung | Rechnung |
|----------------|---------|----------|
| $cd(001)(101)$ | 32° 51' | — |
| $cp(001)(111)$ | 42° 28' | 42° 24' |
| $dp(101)(111)$ | 28° 42' | 28° 29' |
| $dm(101)(110)$ | 67° 17' | 67° 28' |
| $cg(001)(305)$ | 21° 9' | 21° 11' |

¹ Bei der Angabe des Axenverhältnisses des Papaverinchlorhydrat-Zinkchloryd: Dr. G. Goldschmidt: Untersuchungen über Papaverin. Sitzb. der kais. Akad. der Wissensch. II. Abth., Bd. XCII 1885, S. 108, ist aus Versehen 0·8421 angegeben worden. Es muss heissen 0·6404.

Die lichtgelben Kryställchen sind dünne Täfelchen nach c (001). g (305) wurde nur an einem Krystall beobachtet.

Um das Papaverinchlorhydrat-Zinkchlorid mit der analogen Cadmiumverbindung in Übereinstimmung zu bringen, ist es nöthig, ersteres um 45° zu drehen, so dass a (100) = = (110) wird. Hiedurch wird p (111) = (011). Es seien hier die Werthe nebeneinander gestellt mit der unten angegebenen Correctur.

Elemente:

Papaverinchlorhydrat-Zinkchlorid: $a : a : b = 1 : 1 : 0 \cdot 6404$,
 „ Cadmiumchlorid: $= 1 : 1 : 0 \cdot 6457$.

Berechnete Winkel des Papaverinchlorhydrat-Zinkchlorid: Cadmiumchlorid:

cp (001) (101) .. $32^\circ 38'$ cd (001) (101) .. $32^\circ 51'$
 ap (110) (101) .. $67^\circ 40'$ dm (101) (110) .. $67^\circ 28'$

Papaverinchlorhydrat-Cadmiumbromid. Bei Vereinigung der Bestandtheile fällt das Salz sofort als weisser Niederschlag heraus, der beim Trocknen ein seidenartig glänzendes Aussehen annimmt. Es beginnt bei 185° zu schmelzen.

0·4250 Grm. Substanz ergab 0·0520 Grm. Cadmiumoxyd und 0·2320 Grm. Chlorsilber.

Daraus in 100 Theilen:

| Berechnet | Gefunden | Berechnet |
|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|
| für $(C_{20}H_{21}NO_4HCl)_2CdBr_2$ | | für $(C_{21}H_{21}NO_4HCl)_2CdBr_2$ |
| Cd . . . 10·94 | 10·69 | 10·69 |
| Br . . . 15·63 | 15·21 | 15·27 |
| Cl . . . 6·93 | 6·75 | 6·77 |

Papaverinchlorhydrat-Cadmiumjodid, wie letzteres Salz dargestellt, demselben auch im Aussehen sehr ähnlich. Aus

Alkohol und Äther-Alkohol nur in sehr dünnen Blättchen von unregelmässiger Begrenzung zu erhalten. Es schmilzt bei 180°.

0·5610 Grm. Substanz gaben 0·0620 Grm. Cadmiumoxyd.

Daraus in 100 Theilen

| Berechnet | Gefunden | Berechnet |
|------------------------------------|----------|------------------------------------|
| für $(C_{20}H_{21}NO_4HCl)_2CdJ_2$ | | für $(C_{21}H_{21}NO_4HCl)_2CdJ_2$ |
| <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| Cd... 10·02 | 9·67 | 9·81 |

Papaverinchlorhydrat-Zinkjodid fällt in dünnen Krystallblättchen aus Alkohol. Bei wiederholten Krystallisationsversuchen schieden sich die kleinen Blättchen in dichten Gruppen von regelmässiger quadratischer Begrenzung aus. In heissem Wasser ist es löslich. Dem Lichte ausgesetzt tritt eine Umsetzung ein, was sich durch Ausscheidung kleiner rother Kryställchen kundgibt.

Die Analyse von 0·4665 Grm. Substanz ergab 0·0330 Zinkoxyd.

0·2965 Grm. Substanz gaben 0·4855 Grm. Kohlensäure und 0·1220 Grm. Wasser.

In 100 Theilen :

| Berechnet | Gefunden | Berechnet |
|------------------------------------|----------|------------------------------------|
| für $(C_{20}H_{21}NO_4HCl)_2ZnJ_2$ | | für $(C_{21}H_{21}NO_4HCl)_2ZnJ_2$ |
| <hr/> | <hr/> | <hr/> |
| Zn... 6·07 | 5·68 | 5·95 |
| C ... 44·86 | 44·65 | 46·07 |
| H ... 4·11 | 4·57 | 4·03 |

Papaverinjodamyl und Papaverinbromamyl. Die Bestandtheile wurden im zugeschmolzenen Rohre im Wasserbade 15 Stunden lang erhitzt; da die Einwirkung nur eine theilweise war, weitere 20 Stunden im Ölbade auf 110° erhitzt. Die Additionsproducte wurden in Wasser gelöst, durch Thierkohle ent-

färbt, hierauf wiederholt Krystallisationsversuche gemacht, die zu keinem Resultate führten. Der Rückstand blieb immer eine braune harzige Masse.

Papaverinäthylchlorid wurde aus dem Bromid erhalten, durch Schütteln mit frisch gefälltem Chlorsilber. Es ist sowohl in Alkohol als auch in Wasser sehr leicht löslich und scheidet sich beim Abdunsten dieser Lösungsmittel in ziemlich guten rhombischen Krystallen aus.
