

Über das Additionsproduct von Papaverin mit Phenacylbromid

von

Dr. Erhard v. Seutter.

Aus dem chemischen Laboratorium des Professors v. Barth
an der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 11. October 1888.)

Im Anschluss an meine im Juli-Hefte dieser Berichte ¹ veröffentlichte Arbeit über die additionelle Verbindung des Papaverins mit Orthonitrobenzylchlorid erlaube ich mir ein Additionsproduct desselben Körpers mit Phenacylbromid zu beschreiben; das ich auf Veranlassung des Herrn Dr. Goldschmiedt dargestellt habe.

Die Darstellung des Additionsproductes von Chinolin ² und Isochinolin ³ mit Phenacylbromid gelingt am besten durch mässiges Erwärmen molecularer Mengen der Bestandtheile in Äther oder Benzol. Die Ausbeuten sind hierbei nahezu quantitative, während bei Einwirkung der Componenten ohne Anwendung eines Lösungsmittels zum grössten Theil schmierige Producte erhalten werden. Ich glaubte daher auch hier zunächst ein indifferentes Lösungsmittel anwenden zu sollen, machte aber bald die Erfahrung, dass im vorliegenden Falle ein günstiges Resultat auf diese Weise nicht erhalten wird, und versuchte daher die gewünschte Verbindung durch Erwärmen der Bestandtheile im trockenen Zustande zu erhalten.

10 g Papaverin und 6 g Phenacylbromid wurden fein pulverisirt und innig mit einander gemengt drei Stunden auf

¹ Monatshefte für Chemie, IX. Bd., S. 857.

² Bamberger, Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XIX., S. 3338.

³ Goldschmiedt, Monatsh. f. Chem. IX, S. 675.

70—80° erwärmt. Die farblose Masse wird schon nach zehn Minuten gelb, dann rothgelb und flüssig, schliesslich erstarrt sie zu einer dunkelgelben Masse mit einzelnen grünen Stellen. Das Festwerden der Reactionsmasse tritt nach circa einstündigem Erwärmen ein und damit dürfte auch das Ende der Reaction angezeigt sein. Die Reactionsmasse wurde mit viel Wasser wiederholt ausgekocht, wobei alles bis auf sehr wenig roth gefärbtes Öl in Lösung geht. Die Extracte werden heiss filtrirt; aus den Filtraten krystallisirt das Additionsproduct sehr rasch in gelben, grossen Krystallen aus. Die trüben Mutterlaugen wurden eingeeengt, filtrirt, zur Entfernung des überschüssigen Phenacylbromids mit Äther wiederholt ausgeschüttelt und so noch eine geringe Menge von Krystallen neben ziemlich viel dunkelgefärbten öligen Producten erhalten. Ich habe Grund anzunehmen, dass das Entstehen dieser öligen Nebenproducte vermieden werden kann, wenn die Extraction der Reactionsmasse mit warmem Wasser ohne jedes Aufkochen vorgenommen wird. Die Ausbeute würde dann wohl, wie bei anderen Additionsproducten des Papaverin, eine fast quantitative werden. Auf diese Vermuthung werde ich gegen Schluss dieser Abhandlung nochmals zurückkommen.

Die auf diese Weise dargestellte Verbindung des Papaverin mit Phenacylbromid krystallisirt in gelben, langen Pyramiden mit sehr spitzem Winkel, die eine fächerförmige Gruppierung zeigen. Sie ist in heissem Wasser und Alkohol löslich, in den kalten Flüssigkeiten unlöslich. In Chloroform und Schwefelkohlenstoff ist die Verbindung ebenfalls löslich und krystallisirt daraus beim Verdunsten der Lösungsmittel. Die klare, wässerige Lösung zum Sieden erhitzt, trübt sich schon nach wenigen Minuten, auf welche Erscheinung ich weiter unten näher zu sprechen komme. Concentrirte Schwefelsäure löst die Verbindung mit schön carminrother Farbe. Die Krystalle enthalten Krystallwasser, welches schwer zu bestimmen ist, da dieselben sehr schnell an der Luft verwittern. Dem verschiedenen Wassergehalt entsprechend, ist auch der Schmelzpunkt verschieden. Wasserfreie, bei 110° getrocknete Substanz wurde bei 190° weich und schwarz und zersetzte sich bei 194° unter lebhafter Gasentwicklung.

0·2009 g Substanz gaben 0·0732 Bromsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5COCH_2Br$
Br. . . . 14·98	14·87

Zur Wasserbestimmung wurde eine Reihe von Versuchen unternommen.

I. Krystalle wurden aus der Mutterlauge herausgenommen, zwischen Fliesspapier abgepresst, fein verrieben und zuerst im Exsiccator, dann bei einer Temperatur von 105—110° zur Gewichtskonstanz gebracht. Die Substanz verfärbt sich, sie wird unansehnlich graubraun.

II. Krystalle wurden zwischen Fliesspapier abgepresst, fein verrieben und circa eine Stunde am Thonteller liegen gelassen, dann über Schwefelsäure im Exsiccator zur Gewichtskonstanz gebracht.

III. Substanz, die vorher länger als 24 Stunden am Thonteller gelegen hatte, wurde über Schwefelsäure im Exsiccator zur Konstanz gebracht.

IV. Frische Krystalle wurden gut zwischen Filtrirpapier abgepresst, fein pulverisirt, circa eine Viertelstunde am Thonteller liegen gelassen und über Schwefelsäure im Exsiccator zur Konstanz gebracht.

Die erhaltenen Resultate folgen:

I. 0·3967 g	Substanz verloren	0·0295 g	Wasser.
II. 0·3848 g	" "	0·0158 g	"
III. 0·4825 g	" "	0·0186 g	"
IV. 0·3309 g	" "	0·0275 g	"

In 100 Theilen:

Gefunden				Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5COCH_2Br$ + 1 Mol. H_2O + 2½ Mol. H_2O	
I.	II.	III.	IV.	3·24	7·72
7·44,	4·10,	3·86,	8·31		

Hieraus folgt, dass die Substanz 2½ Mol. Krystallwasser enthält und beim Liegen an der Luft hiervon durch Verwitterung 1½ Mol. verliert.

Salpetersaures Salz

0·5 g bromwasserstoffsäures Salz wurden in viel heissem Wasser gelöst und kochend mit salpetersaurem Silber gefällt. Aus dem Filtrat vom Bromsilber fällt das salpetersaure Salz sehr rasch in schwach gelbgefärbten, prächtigen, fächerförmig angeordneten Spiessen aus.

Es ist in kaltem Wasser unlöslich, in heissem Wasser und Alkohol schwer löslich. Der Schmelzpunkt ist je nach dem Wassergehalt ein verschiedener. Bei einer Probe wurde ein Weichwerden schon bei 125°, bei einer anderen erst bei 145° wahrgenommen. Zersetzung unter lebhafter Gasentwicklung erfolgte bei 173°.

0·3348 g Substanz gaben bei $B = 749 \text{ mm}$ und $t = 23^\circ$, $N_t = 17\cdot5 \text{ cm}^3$ Stickstoff.

In 100 Theilen:

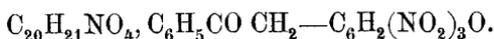
Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4, \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\cdot\text{NO}_3$
N 5·80	5·38

Die Wasserbestimmung ergab folgende Resultate:

- I. 0·2144 g Substanz verloren 0·0151 g Wasser:
 II. 0·3611 g „ „ 0·0263 g „

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4, \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}, \text{CH}_2\text{NO}_3 + 2\text{H}_2\text{O}$
I.	II.	
H ₂ O . . . 6·76	7·28	6·71

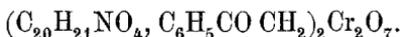
Pikrinsäureverbindung

Moleculare Mengen des Additionsproductes und von pikrinsaurem Ammon wurden, in heissem Wasser gelöst, warm zusammengewaschen. Es fällt sofort ein gelber, krystalliner Niederschlag des Pikrates aus, der abfiltrirt und mit kaltem und heissem Wasser gewaschen wurde. Auf dem Filter bildet der Körper eine schön gelbe, verfilzte Masse mit Seidenglanz. Das Pikrat

ist in kaltem Wasser und Alkohol fast unlöslich, in kochendem Alkohol wenig löslich und krystallisirt beim Erkalten in schönen, seidenglänzenden Nadeln aus.

Bei 180° wird der Körper weich und schmilzt bei 182° unter vorhergehender Schwärzung.

Bichromsaures Salz



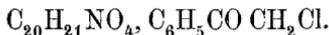
Eine kalt gesättigte, wässrige Lösung des Additionsproductes wurde mit einer Lösung von bichromsaurem Kali im Überschuss versetzt. Der entstandene orange gefärbte, voluminöse Niederschlag wurde gut mit Wasser gewaschen, in warmem Wasser gelöst und auskrystallisiren gelassen. Es krystallisirt in langen, fächerförmig angeordneten Spiessen von lebhafter gelber Farbe.

0·2045 g Substanz, die bei 100° getrocknet waren, gaben 0·0272 Chromoxyd, entsprechend 0·0357 Chromsäure.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5CO CH_2)_2Cr_2O_7$
CrO ₃ . . . 17·45	17·44

Salzsaures Salz



1 g bromwasserstoffsäures Salz wurde in heissem Wasser gelöst und die Lösung circa 1/2 Stunde mit frisch gefälltem Chlorsilber im grossen Überschuss gekocht, filtrirt, das Filtrat eingengt und über Schwefelsäure im Vacuum zur Krystallisation stehen gelassen. Es krystallisiren prachtvolle, mehrere Centimeter lange Nadeln des chlorwasserstoffsäuren Salzes aus. Dieselben sind gelb gefärbt und haben Seidenglanz. Sie enthalten Krystallwasser. Wegen Mangels an Substanz konnte nur eine Wasserbestimmung ausgeführt werden. Dieselbe lässt auf 6 Mol. Krystallwasser schliessen. Die Substanz wird bei 105° weich, bei 114° durchsichtig gelb, bei 125° wieder undurchsichtig. Das Krystallwasser wurde den Krystallen durch Schwefelsäure im Exsiccator

entzogen. Die wasserfreien Krystalle sind hellrosa gefärbt und färben sich beim Liegen an der Luft durch Wasseranziehen in wenigen Minuten wieder gelb.

0·1279 g Substanz gaben 0·0348 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

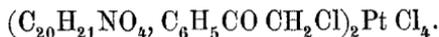
Gefunden	Berechnet für
Cl. . . . 6·79	$C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5CO CH_2Cl$ 7·20

0·1594 g Substanz verloren 0·0304 g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
H_2O 19·07	$C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5CO CH_2Cl + 6H_2O$ 17·9

Platinchloriddoppelsalz



Zur Darstellung desselben wurde eine Lösung des chlorwasserstoffsauren Salzes mit Platinchloridlösung im Überschuss gefällt. Es fällt das schwach röthlich gefärbte Platinchloriddoppelsalz aus. Dasselbe ist in kaltem Wasser unlöslich, in kochendem Wasser nur sehr wenig löslich und scheidet sich aus der Lösung krystallinisch aus.

0·3378 g Substanz gaben 0·0519 g Platin.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
Pt 15·36	$(C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5CO CH_2Cl)_2 Pt Cl_4$ 14·85

Schwefelsaures Salz.

Dasselbe wurde erhalten durch Fällung des bromwasserstoffsauren Salzes in heisser wässriger Lösung mit schwefelsaurem Silber in nicht grossem Überschuss. Es wurde vom Bromsilber abfiltrirt, das Filtrat eingengt und über Schwefelsäure im Vacuum auskrystallisiren lassen.

Das schwefelsaure Salz bildet mehrere Centimeter lange, gelbe Nadeln, die sich ziemlich leicht in warmem Wasser lösen. Die durch Stehen über Schwefelsäure im Exsiccator vom reichlich vorhandenen Krystallwasser befreiten Krystalle sind schön orangegelb gefärbt.

Base aus Papaverinphenacylbromid.

Eine kalte Lösung des bromwasserstoffsäuren Salzes wurde mit verdünnter Natronlauge in nicht grossem Überschuss versetzt. Es fällt sogleich ein orangerother voluminöser Niederschlag aus. Es wurde filtrirt mit kaltem Wasser gut gewaschen und abgesaugt. In kaltes Wasser eingetragen, veränderte sich der Niederschlag in keiner Weise, bei geringem Erwärmen färbt er sich jedoch gelb, bleibt aber auch beim Aufkochen unlöslich. In Alkohol löst sich in der Kälte sehr wenig mit rother Farbe, bei Erwärmen tritt rasch Entfärbung der Lösung und des Niederschlages ein und beim Aufkochen des Alkohols geht Alles in Lösung. Beim Erkalten der alkoholischen Lösung scheidet sich sehr rasch ein Körper in farblosen Krystallnadeln aus. Die rothe Verbindung ist in Äther unlöslich, in Benzol mit rother Farbe löslich. Aus der Benzollösung scheiden sich neben wenig gefärbten Krystallnadeln schmierige Körper ab. Schwefelkohlenstoff löst mit rother Farbe; aus der Lösung krystallisiren sternförmig angeordnete gelbe Spiesse aus. Chloroform löst gleichfalls mit rother Farbe, unter Hinterlassung eines gelben, krystallinen Rückstandes. Es gelang also in keiner Weise, den orange gefärbten Körper in krystallisirter Form zu erhalten, da sich aus allen Lösungsmitteln ungefärbte oder wenig gefärbte Körper ausschieden.

Die Vermuthung, dass diese Entfärbung mit einer Wasserabgabe verbunden sei, wurde durch die Erscheinungen beim Erwärmen der trockenen Substanz, sowie durch die Schmelzpunktbestimmung bestärkt, und fand durch die Analyse ihre Bestätigung.

Der feinpulverisirte rothe Körper wurde, nachdem er im Exsiccator zur Gewichtskonstanz gebracht worden war, zuerst auf 60° erwärmt, er färbt sich hellrosa; dann wurde die Temperatur auf 70° gesteigert, wobei ein Gelbfärben des Körpers eintritt

und endlich bis auf 80° erwärmt. Die Substanz ist nun farblos, mit einem bräunlichgelben Anfluge an der Oberfläche.

Bei der Schmelzpunktsbestimmung trat Entfärbung bei 75° ein, bei 178° erweichte die Substanz und schmolz bei 185—187°.

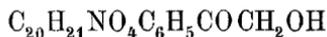
Es wurde nun, zur Bestimmung der abgegebenen Wassermenge, rothe Substanz im Exsiccator zur Gewichtskonstanz gebracht und dann successive auf 60, 70 und 80° erwärmt, bis wieder Gewichtskonstanz eintrat.

Hiebei gaben:

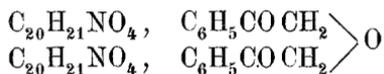
0.2286 g Substanz 0.0022 g H₂O ab.

Dies entspricht, in Procenten ausgedrückt, einer Wasserabgabe von 0.96% H₂O.

Die Umwandlung des Körpers:



in den Körper:



erfordert eine Wasserabgabe von 1.89%.

Es ergibt sich also für die Annahme, dass der rothe Körper das Hydroxyd ist und durch Wasserabgabe in das weisse Oxyd übergeht, ein Manco an Wasser von beinahe 1%. Dieses Manco lässt sich dadurch erklären, dass der rothe Körper schon im Exsiccator Wasser abgegeben hat, das für die Bestimmung verloren ging. Die rothe Substanz, die über Nacht am Thonteller gelegen war, verlor im Exsiccator 0.0034 g H₂O, beim nachherigen Erwärmen 0.0022 g H₂O. Beide Verluste addirt, ergeben in Procenten einen Wasserverlust von 2.41%, also ein Plus gegen den theoretisch verlangten Verlust von 0.52%.

Auch konnte beobachtet werden, dass sogar bei längerem Liegen an der Luft am Thonteller der rothe Körper sich oberflächlich entfärbte.

Dass die bei 80° zur Gewichtskonstanz gebrachte weisse Substanz in der That das Oxyd ist, wurde durch die Analyse bewiesen.

0.2055 g Substanz gaben 0.5421 g CO₂ und 0.1091 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für ($C_{20}H_{21}NO_4$, $C_6H_5COCH_2$) ₂ O
C	71·92	72·10
H	5·89	6·00.

Das Phenacylpapaveriniumoxyd, wie man den Körper: $(C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5COCH_2)_2O$ nennen kann, wird, wie schon erwähnt, aus Alkohol in farblosen Krystallnadeln erhalten. Er ist in Wasser und Äther unlöslich, löslich in Benzol, Chloroform und Schwefelkohlenstoff.

Als charakteristische Eigenschaft des Körpers zeigt die alkoholische Lösung desselben schöne, blauviolette Fluorescenz. Sämmtliche Salze des Papaveriniumoxyds haben stark bitteren Geschmack, die Base selbst ist, entsprechend ihrer Unlöslichkeit, geschmacklos.

Der Schmelzpunkt liegt, wie bereits angeführt, bei 186—187°, nachdem bei 180° Erweichung erfolgt ist.

Ich komme nun noch auf eine Erscheinung zu sprechen, die sich bei den Salzen des Additionsproductes von Papaverin mit Phenacylbromid zeigte, und die ich bereits oben erwähnte. Die klaren Lösungen des bromwasserstoffsäuren, salzsauren, salpetersäuren und schwefelsäuren Salzes trüben sich sehr rasch, wenn sie zum Sieden erhitzt werden.

Es wurde 1 g bromwasserstoffsäures Salz in viel heissem Wasser gelöst und die vollkommen klare Lösung 23 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Schon nach wenigen Minuten trübte sich die Flüssigkeit, nach einer Stunde war bereits eine erhebliche Quantität eines röthlich-weißen, krystallinen Niederschlages ausgeschieden. Nach 23 Stunden wurde das Erwärmen unterbrochen und heiss filtrirt. Auf dem Filter blieb eine fast farblose krystalline Masse, die in kaltem wie heissem Wasser unlöslich, in kochendem Alkohol leicht löslich ist. Aus dem Alkohol scheiden sich farblose Krystallnadeln aus, die durch ihr Aussehen, Schmelzpunkt und Löslichkeitsverhältnisse als Phenacylpapaveriniumoxyd $(C_{20}H_{21}NO_4, C_6H_5COCH_2)_2O$ erkannt wurden. Es war etwa die Hälfte des angewendeten bromwasserstoffsäuren Salzes zerlegt worden; durch fortgesetztes Kochen dürfte noch

mehr, eventuell Alles, unter Abscheidung der Base zersetzt werden.

Diese Zersetzung unter Abscheidung der unlöslichen Base dürfte auch eingetreten sein bei der Extraction des Additionsproductes aus der Reaktionsmasse mit kochendem Wasser und hieraus die eingangs erwähnte schlechte Ausbeute zu erklären sein.

Dies ist vielleicht ein Fingerzeig für die Darstellung der Basen aus jenen Papaverinadditionsproducten, wo die Abscheidung mit Alkalien bisher nicht geglückt ist.
