

Untersuchungen über Papaverin

(VI. Abhandlung)

von

Dr. Guido Goldschmiedt.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. April 1888.)

In einer früheren (V.) gleichbetitelten Abhandlung¹ sprach ich die Vermuthung aus, dass die beiden Methoxyle im Benzolkerne des Chinolins meiner auf Grund des damals vorliegenden Materiales aufgestellten Papaverinformel benachbart wären und dass ihnen die Stellung (1' 2') oder (2' 3') zukommen dürfte, wenn Stickstoff (1) ist. Da sich weiters für das synthetische, von mir aus Veratrumsäure erhaltene Dimethoxylchinolin² mit grosser Wahrscheinlichkeit die Methoxylstellung (1' 2') ergab, wurde für das aus Papaverin erhaltene³ die Stellung (2' 3') und consequenter Weise dieselbe Stellung der Methoxyle für das Papaverin selbst und alle aus ihm dargestellten Derivate und Spaltungsproducte als wahrscheinlich angenommen. Ich habe am angegebenen Orte diese Annahmen eingehend begründet und mir vorbehalten, „die Richtigkeit oder das Irrthümliche der vorgebrachten Ansichten“ durch weitere Versuche zu erweisen.

Zu diesem Zwecke wurde eine Reihe von Untersuchungen in Angriff genommen, welche alle nach demselben Ziele gerichtet waren, nämlich die experimentell nicht sichergestellte relative Stellung dieser beiden Methoxyle einwurfsfrei nachzuweisen.

¹ Monatshefte f. Chemie, VIII., S. 526.

² „ „ VIII., S. 342.

³ „ „ VIII., S. 492.

Der eine Weg, auf welchem dieses Ziel erreicht werden sollte, bestand darin, dass auf synthetischem Wege, in ähnlicher Weise, wie dies bereits mit einem (aus Veratrumsäure) geschehen ist, alle drei möglichen Dimethoxylechinoline mit benachbarten Seitenketten dargestellt werden sollten; der Vergleich der so erhaltenen Basen mit der aus Papaverin erhaltenen sollte Aufschluss über Identität oder Verschiedenheit derselben geben. Wie aus Nachstehendem ersichtlich sein wird, ist dieser Weg nicht geeignet zur Lösung der offenen Frage.¹ Der andere Weg, der auch bereits in der V. Abhandlung² angekündigt worden ist, bestand in der Oxydation der Halogenalkyladditionsproducte des Papaverins.

Gegenstand vorliegender Mittheilung sind diese Versuche, welche, wie ich vorgreifend erwähnen will, zu dem sicheren Resultate führten, dass die fraglichen Methoxylyle thatsächlich benachbart sind, andererseits aber zu höchst überraschenden Ergebnissen führten, deren Richtigkeit weiter durch die Erfahrungen bestätigt wurden, welche die ebenfalls zu beschreibende Oxydation des Dimethoxylechinolins aus Papaverin lieferten.

Einwirkung von übermangansaurem Kalium auf Halogenalkyladditionsproducte des Papaverins.

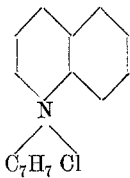
Claus³ hat zuerst das Verhalten der Alkylhalogenadditionsproducte des Chinolins gegen übermangansaures Kali studirt und festgestellt, dass dieselben in anderer Weise angegriffen werden, als es beim Chinolin und mit wenigen Ausnahmen auch bei dessen Derivaten der Fall ist. Während letztere im Allgemeinen unter Zerstörung des Benzolrestes nur Chinolinsäure oder entsprechende Substitutionsproducte derselben liefern, wird bei ersteren der Pyridinring oxydirt, und es entstehen Derivate der Anthranilsäure. Beispielsweise lieferte die Oxydation des Chinolinbenzylchlorids mit übermangansaurem Kalium, Formylbenzylanthranilsäure.

¹ Da diese mühsamen Untersuchungen schon ziemlich weit vorgeschritten sind, sollen sie demnächst trotzdem mitgetheilt werden.

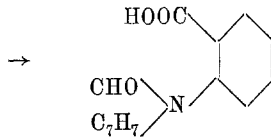
² Monatshefte f. Chemie, VIII., S. 528.

³ Ber. d. d. chem. Gesellsch., XVI., S. 1284.

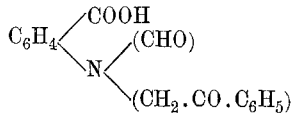
Chinolinbenzylchlorid



Formylbenzylanthranilsäure

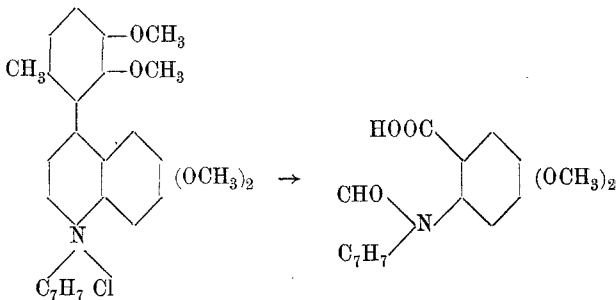


Neuerdings hat Bamberger¹ gezeigt, dass auch das Additionsproduct von Phenacylbromid $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2Br$ und Chinolin sich bei der Oxydation ganz analog verhalte und Formylphenacylanthranilsäure



liefere.

Es war nun zu erwarten, dass eine Substanz von der Constitution, wie sie aus den bisherigen Untersuchungen über das Papaverin sich ungezwungen für dasselbe ergeben hatte, wenn sie in Form eines Alkylhalogenadditionsproductes der oxydierenden Wirkung des übermangansauren Kaliums ausgesetzt würde, in ähnlicher Weise zersetzt werde; d. h. es war vorauszusetzen, dass z. B. Papaverinbenzylchlorid bei der Oxydation Veratrumssäure und Formylbenzylmethoxyanthranilsäure geben werde.



Papaverinbenzylchlorid Formylbenzylmethoxyanthranilsäure

Voraussichtlich wäre es dann leichter gelungen, die Stellung der Methoxyle in dieser Anthranilsäure zu ermitteln, als es in irgend einem Chinolinderivate möglich gewesen wäre.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch., XX., S. 3338.

Auf Grund dieser Überlegung wurde zunächst das Papaverinbenzylchlorid und dann das Papaverinäthylbromid, welche Substanzen bereits früher von mir beschrieben worden sind,¹ oxydirt, während ich Herrn stud. chem. Alfred Stransky, der auch die aus den Alkyladditionsproducten durch Kalihydrat abscheidbaren Basen dargestellt hat, veranlasst habe, die gleichen Versuche auch mit dem Papaverinmethyljodid durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind dem Abschlusse nahe.

Papaverinbenzylchlorid. Diese Verbindung war früher durch dreissigstündiges Erhitzen der Bestandtheile im geschlossenen Rohre auf 100° und Umkrystallisiren des Röhreninhaltes aus Wasser dargestellt worden. Bequemer ist es, die Bestandtheile im offenen Kölbchen in einem V. Meyer-Luftbad, das durch siedendes Toluol geheizt wird, zu erhitzen; es genügt schon eine vier bis fünfständige Einwirkung, worauf aus Wasser umkrystallisirt wird.

30 g der erhaltenen wasserhältigen Verbindung wurden in Wasser gelöst und bei 40—45° successive mit 100 g übermangansaurem Kalium in zweipercntiger Lösung versetzt. Es entwickelt sich hiebei ein angenehmer, an Geranium erinnernder Geruch, was Claus auch bei der Oxydation des Benzylchinolins beobachtet hat. Nachdem die angegebene Menge des Oxydationsmittels zugegeben und vollständige Entfärbung eingetreten war, wurde von den ausgeschiedenen Manganoxyden filtrirt und der Niederschlag gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt und dann mit Salzsäure angesäuert, wodurch ein starker Niederschlag gefällt wurde, der abfiltrirt wurde und aus nahezu reiner, nur mit wenig Benzoesäure verunreinigter Veratrumsäure bestand.

Das saure Filtrat von diesem Niederschlage wurde mit Äther ausgeschüttelt, wodurch noch eine geringe Menge dieses Säuregemisches gewonnen wurde. Im Ganzen wurden so 7½ g Veratrumsäure erhalten, während Benzoesäure nur in untergeordneter Menge aufgefunden wurde, ausserdem enthält die wässrige Lösung auch etwas Oxalsäure. Die Trennung der Benzoesäure von der Veratrumsäure konnte leicht durch Absublimiren der

¹ Monatshefte f. Chemie, VI., S. 694.

ersteren auf dem Wasserbade erzielt werden. Der Rückstand wurde aus Wasser umkrystallisirt und die anschliessenden Krystallnadeln durch Schmelzpunkt (180°) und Analyse als Veratrumsäure identificirt.

0·2398g Substanz gaben 0·5212g Kohlensäure und 0·1122g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_9H_{10}O_4$
C	59·23	59·34
H	5·20	5·48.

Die mit Äther erschöpfte Flüssigkeit wurde zur Trockene gebracht und der Rückstand mit Alkohol extrahirt, aus welchem sich aber beim Abdampfen nur schmierige Producte abschieden.

Das Hauptreactionsproduct, mit in untergeordneter Menge entstehenden Körpern vermengt, ist in dem Manganoxyniederschlag enthalten. Es kann auf verschiedene Weise aus demselben isolirt werden. Entweder man kocht den Niederschlag mit Wasser aus, welcher eine bei 150° schmelzende, in Nadeln krystallisirende Substanz aufnimmt und behandelt ihn nachträglich mit grossen Mengen kochenden Alkohols, welcher die übrigen organischen Substanzen auflöst, oder man suspendirt den Niederschlag in Wasser und bringt die Manganoxyde durch Einleiten von schwefliger Säure in Lösung, worauf die organischen Verbindungen durch Filtration von der Lösung getrennt werden, die dann nur mehr Spuren organischer Substanz enthält.

Nachdem durch Vorversuche festgestellt war, dass neben basischen, indifferente Körper in diesem Producte enthalten waren, wurde zunächst mit verdünnter Salzsäure am Wasserbade erwärmt, welche sich gelb färbte, und dies so oft wiederholt, als noch etwas aufgenommen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden eingeeengt und es krystallisirten aus der concentrirten Flüssigkeit gelbe Nadeln aus, welche sich in concentrirter Schwefelsäure mit schön rother Farbe unter Salzsäureentwicklung auflösen, wie es für das Papaveraldin kennzeichnend ist. Das Salz gab in der That beim Versetzen mit Ammoniak einen weissen Niederschlag, der aus Alkohol umkrystallisirt wurde und am

Schmelzpunkt, Schwefelsäurereaction, Aussehen und allgemeinem Verhalten zweifellos als Papaveraldin erkannt wurde; dieser Befund erhält noch durch die Analyse seine Bestätigung.

I. 0·2670 g Substanz gaben 0·6654 g Kohlensäure und 0·1217 g Wasser.

II. 0·2332 g Substanz gaben 0·5795 g Kohlensäure und 0·1149 g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für
I	II	$C_{20}H_{19}NO_5$
C 67·97	67·81	67·99
H 5·06	5·47	5·38.

Das in verdünnter Salzsäure nicht Gelöste konnte nun entweder durch kochendes Wasser von dem bereits oben erwähnten, bei 150° schmelzenden Körper befreit werden oder die Trennung der noch vorhandenen Substanzen durch Umkrystallisiren aus Alkohol erzielt werden. Es wurden noch drei Verbindungen isolirt:

1. die bei 150° schmelzende, in kochendem Wasser lösliche, in Alkohol bedeutend leichter als die andern beiden lösliche,
2. eine in Wasser unlösliche, bei 225° schmelzende, in Alkohol ziemlich schwer lösliche, und
3. in äusserst geringer Menge eine noch höher schmelzende (über 240°), welche in reinem Zustande nicht erhalten werden konnte.

1. Untersuchung der bei 150° schmelzenden Substanz.

Die Substanz wird aus kochendem Wasser umkrystallisirt, wodurch der Schmelzpunkt noch etwas hinaufgerückt wird; wenn sie vollkommen rein ist, schmilzt sie bei 153—154°. Aus Wasser wird sie in sehr feinen, kleinen, blendend weissen Nadelchen erhalten, aus Alkohol in etwas grösseren, weichen, biegsamen Nadeln. Die Verbindung ist ziemlich schwerlöslich in Äther, leicht schon in der Kälte in Eisessig, Aceton, Chloroform, Benzol. In concentrirter Salzsäure löst sie sich beim Kochen, unter

Abscheidung einer kleinen Quantität Harz, mit gelber Farbe auf und beim Erkalten scheiden sich aus der Lösung gelbe Nadeln einer Salzsäureverbindung ab, die sich ganz so verhält, wie salzsaures Papaveraldin. In der That konnte daraus das freie Papaveraldin abgetrennt und durch alle ihm zukommenden Eigenschaften identificirt werden. Auch durch concentrirte Schwefelsäure wird die bei 153° schmelzende Substanz unter Bildung von Papaveraldin zersetzt; sie löst sich darin in der Kälte farblos auf, sobald man erhitzt, zeigt sich aber die dem Papaveraldin eigenthümliche Farbenreaction.

Eine Analyse der Substanz macht es wahrscheinlich, dass wir es mit Benzylpapaveraldinammoniumhydroxyd oder mit Benzylpapaveraldinammoniumoxyd zu thun haben. Die Entstehung einer dieser beiden Verbindungen bei der in Rede stehenden Reaction ist leicht verständlich.

0·2532 g Substanz gaben 0·6585 g Kohlensäure und 0·1284 g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für	
	$C_{20}H_{19}NO_5(C_7H_7)OH$	$[C_{20}H_{19}NO_5(C_7H_7)]_2O$
C 70·93	70·28	71·68
H 5·63	5·85	5·75.

Es ist mir seinerzeit¹ nicht gelungen, aus Papaveraldin und Benzylehlorid ein krystallisirtes Additionsproduct darzustellen; bei 100° fand keine Vereinigung der Bestandtheile statt und bei höherer Temperatur wurden harzige, dunkel gefärbte Producte erhalten; es scheint demnach das Ammoniumhydroxyd, beziehungsweise Oxyd, viel beständiger zu sein, als das salzsaure Salz; dementsprechend löst sich die beschriebene Base nur schwer in verdünnter Salzsäure und wird von concentrirter, wie bereits oben mitgetheilt, leicht zersetzt. Trotzdem gelang es, eine Salzsäureverbindung durch Behandeln mit Salzsäure in der Kälte darzustellen; sie besteht aus feinen, gelben Nadeln, die aber im trockenen Zustande rasch alle Salzsäure unter Zurücklassung der weissen, bei 153° schmelzenden Base verlieren.

¹ Monatshefte f. Chemie, VII., S. 492.

2. Untersuchung der bei 225° schmelzenden Substanz.

Dieser Körper war nach einmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol rein und änderte seinen Schmelzpunkt nicht mehr, er hat weder den Charakter einer Säure, insoferne er in Carbonaten und kalten Alkalilauge unlöslich ist, noch den einer Base, da er auch von Säuren nicht aufgenommen wird. Aus Alkohol wird er in zarten Nadeln erhalten, die einen Stich ins Gelbliche haben; er sublimirt unzersetzt und das Sublimat ist farblos.

Die Analyse führte zur empirischen Formel $C_{17}H_{15}NO_4$.

I. 0.2284 g Substanz gaben 0.5753 g Kohlensäure und 0.1126 g Wasser.

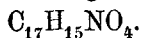
II. 0.4010 g Substanz gaben bei $B = 744.5$ und $t = 18^\circ$ $V = 18 \text{ cm}^3$ Stickstoff.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $C_{17}H_{15}NO_4$
I	II	
C	68.68 —	68.68
H	5.48 —	5.05
N	— 5.06	4.71.

Dieser Körper ist also keinesfalls die erwartete Formylbenzoldimethoxyanthranilsäure, deren empirische Zusammensetzung durch die Formel $C_{17}H_{17}NO_5$ ausgedrückt wird, er unterscheidet sich vielmehr von dieser in seiner Zusammensetzung durch die Elemente eines Moleküles Wasser, welche er weniger enthält.

Einwirkung von Kalilauge auf die Verbindung



Erhitzt man die Verbindung $C_{17}H_{15}NO_4$ mit ziemlich verdünnter Kalilauge (spec. Gew. 1.15) zum Sieden, so bemerkt man nach kurzer Zeit, dass die in der Flüssigkeit suspendirten Krystalle zu einem klaren Öle schmelzen; es wurde die Erwärmung unterbrochen und die Flüssigkeit durch Einstellen in kaltes Wasser abgekühlt. Dieselbe erfüllt sich, wenn die Lösung nicht zu verdünnt ist, mit schönen, klaren Krystallen, die sich aber

bei Zusatz von Wasser leicht vollkommen auflösen.¹ Säuert man nun die Flüssigkeit an, so entsteht ein sehr voluminöser, weisser Niederschlag, der abfiltrirt und aus Alkohol umkrystallisirt wurde, aus welchem Lösungsmittel der neue Körper nun in Gestalt äusserst feiner, sich zu einem dichten Filze zusammenschließender, weisser Kryställchen ausscheidet. Dass der Körper verschieden ist von dem Ausgangsmateriale, war schon aus seinem Verhalten gegen Lösungsmittel zu erkennen; er ist im Allgemeinen leichter löslich. Auch hat er saure Eigenschaften, da er sich in Ammoniak und Alkalien löst.

Die Analyse lieferte nachstehende Resultate:

0·2479 g Substanz gaben 0·5862 g Kohlensäure und 0·1222 g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{17}H_{17}NO_5$
C . . . 64·57	64·76
H . . . 5·48	5·39.

Die vorliegende Säure hat scheinbar denselben Schmelzpunkt 225°, wie die indifferente Substanz, aus welcher sie durch Wasseraufnahme entstanden ist; dies beruht darauf, dass sie schon bei niedriger Temperatur Wasser abgibt und wieder in diese Substanz sich verwandelt, wovon ich mich durch einen besonderen Versuch überzeugte.

Die Säure löst sich leicht in Ammoniak, dampft man aber die Lösung zur Trockene ein, so erhält man als Rückstand nicht ihr Ammoniaksalz, sondern die Verbindung $C_{17}H_{15}NO_4$.

Das Kalisalz der Säure wird durch vorsichtiges Neutralisiren der Säure in alkoholischer Lösung mit Kalilauge, in Gestalt weisser Nadeln erhalten, die sich in Wasser sehr leicht lösen.

Die Lösung dieses Salzes gibt mit salpetersaurem Silber ein ziemlich beständiges, weisses, flockiges Silbersalz, das selbst beim Kochen nicht krystallinisch wird. Essigsäures Blei

¹ Bei einem Versuche erfolgte bei Zusatz von mehr Wasser eine geringe Trübung, die durch Filtration entfernt wurde.

erzeugt eine Fällung von schönen, weissen, unter Mikroskop rhombisch erscheinenden Blättchen eines Bleisalzes. Essigsaures Kupfer erzeugt keine Fällung.

Das Kalksalz wurde durch Kochen der in Wasser suspendirten Säure mit kohlensaurem Kalk dargestellt; es besteht aus weissen, kleinen, in Wasser ziemlich leicht löslichen Nadelchen und ist wasserfrei.

0·2033g Substanz gaben 0·0175g Calciumoxyd.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $(C_{17}H_{16}NO_5)_2Ca$
Ca 6·15	5·99.

Die Analyse der freien Säure sowohl, als ihres Kalksalzes ergibt demnach, dass das unmittelbare Oxydationsproduct des Benzylpapaverinchlorids, die Substanz $C_{17}H_{15}NO_4$, bei vorsichtigem Erwärmen mit nicht zu concentrirter Kalilauge Ein Molekül Wasser aufnimmt und eine Säure $C_{17}H_{17}NO_5$ gibt, welche die empyrische Zusammensetzung der erwarteten Formylbenzyl dimethoxyanthranilsäure besitzt. Nachstehend beschriebener Versuch zeigt aber, dass der vorliegenden Substanz diese Constitution nicht zukommt, dass sie mit der genannten Säure nur isomer ist.

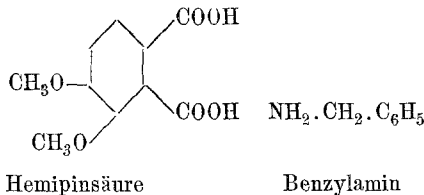
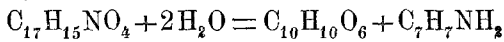
Wenn man nämlich die Verbindung $C_{17}H_{15}NO_4$ längere Zeit mit Kalilauge am aufsteigenden Kühler kocht und die erkaltete Flüssigkeit dann ansäuert, so wird nichts ausgefällt, durch Schütteln mit Äther kann man aber der sauren Flüssigkeit eine Säure entziehen, die nach dem Verdunsten des Äthers in schönen Krystallen zurückbleibt, welche leicht und sicher an den so oft beobachteten und beschriebenen Eigenschaften als Hemipinsäure erkannt wurden. Wird die mit Äther erschöpfte Flüssigkeit nun wieder alkalisch gemacht und destillirt, das Destillat mit Salzsäure versetzt und eingedampft, so hinterbleibt ein unter dem Mikroskope als quadratische Tafeln erscheinender Rückstand, der in Wasser gelöst und mit Platinchlorid versetzt wurde. Es scheidet sich ein hellgelbes Doppelsalz in dünnen, glänzenden Blättern ab, welches den Platingehalt des Benzylaminchloridplatin doppelsalzes hat.

0·2987 g Substanz gaben 0·0937 g Platin.

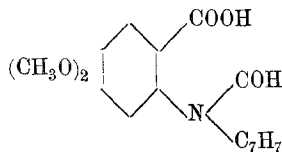
In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für (C ₇ H ₇ NH ₂ HCl) ₂ PtCl ₄
Pt . . . 31·37	31·18.

Die eingreifendere Einwirkung von Kalilauge auf die Substanz C₁₇H₁₅NO₄ unter Aufnahme von 2H₂O und gleichzeitigen Spaltung des Moleküls in Hemipinsäure und Benzylamin, nach der Gleichung:



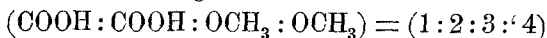
beweist unzweideutig die Richtigkeit meiner obigen Behauptung, dass die Säure C₁₇H₁₇NO₄ nicht Formylbenzyl-dimethoxy-anthranilsäure, sondern mit dieser nur isomer sei, denn



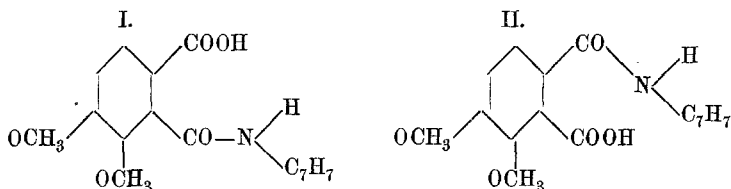
Formylbenzyl-dimethoxyanthranilsäure

letztere kann durch Wasseraufnahme unmöglich in eine zwei-basische Säure überführt werden; es ist vielmehr durch diesen Versuch sichergestellt, dass sowohl die fragliche Säure als auch das wasserärmere Product C₁₇H₁₅NO₄ zwei Kohlenstoffatome in directer Bindung mit dem Benzolkerne enthalten müssen und dass der Stickstoff mit dem Benzolkerne nicht direct verknüpft ist.

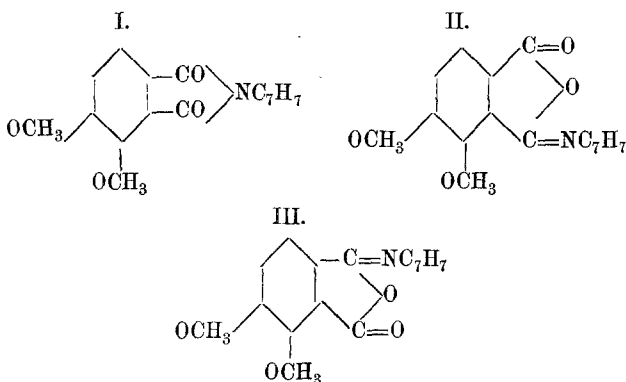
Auf Grund dieser Thatsache und mit Berücksichtigung des in früheren Abhandlungen bereits des Öfteren betonten Umstandes, dass für Hemipinsäure von Wegscheider die Stellung der Seitenketten nach folgendem Schema ermittelt ist:



lässt sich für die Säure $C_{17}H_{17}NO_5$ eine der beiden nachstehenden Strukturformeln aufstellen:



Für die Verbindung $C_{17}H_{15}NO_4$, welche durch Wasserabgabe so leicht aus dieser Säure entsteht und unter Wasseraufnahme in dieselbe übergeht, ergibt sich dann ungezwungen eine Constitution, welche durch eine der nachstehenden Strukturformeln zum Ausdrucke kommt:



oder mit anderen Worten: Obige Säure $C_{17}H_{17}NO_5$ ist eine der beiden möglichen Benzylhemipinaminsäuren, die Substanz $C_{17}H_{15}NO_4$ ist eines der drei möglichen Benzylhemipinimide.

Vor Kurzem¹ habe ich unter dem Namen Hemipinisoimid einen Körper beschrieben, der durch Oxydation des Papaverins unter gewissen Bedingungen erhalten wird und der verschieden ist von den von Liebermann² beschriebenen zwei Hemipinimiden. Die vorliegende Substanz ist jedenfalls als Benzylderivat dieses Körpers aufzufassen, soll also auch als Benzylhemipinisoimid bezeichnet werden.

¹ Monatshefte f. Chemie, VIII., S. 512.

² Berichte d. d. chem. Gesellsch., XIX., S. 2278 u. 2923.

Papaverinäthylbromid. Die Oxydation dieses Additionsproductes wurde in ganz gleicher Weise durchgeführt wie bei der Benzylchloridverbindung und die gebildeten Producte in ganz gleicher Weise aufgearbeitet, so dass von einer ausführlicheren Beschreibung des Vorganges abgesehen werden kann.

Die erhaltenen Substanzen sind, wie zu erwarten war, dieselben oder analoge; es wurden isolirt Veratrumsäure und Papaveraldin, die Gegenwart von Essigsäure und Oxalsäure nachgewiesen, ferner als Hauptproduct Äthylhemipinisoimid. Die Bildung einer dem Benzylpapaverinammoniumhydroxyd oder -oxyd analog zusammengesetzten Base wurde hier nicht beobachtet.

Untersuchung des Äthylhemipinisoimids.

Dieser Körper zeigt eine grosse Ähnlichkeit in seinem Verhalten mit der bereits beschriebenen Benzylverbindung. Er wird aus Alkohol, in dem er selbst bei Siedehitze ziemlich schwer löslich ist, in Gestalt schöner, gelblicher Nadeln erhalten, die unzersetzt sublimiren.

Das Sublimat, zarte, weiche Nadeln, ist farblos. Der Schmelzpunkt liegt bei 226—227°. ¹ Die Analyse führt zu der, der Formel des Äthylhemipinisoimids entsprechenden procentischen Zusammensetzung.

0·2545g Substanz gaben 0·5712g Kohlensäure und 0·1260g Wasser.

In 100 Theilen:	
Gefunden	Berechnet für $C_{12}H_{13}NO_4$
C . . . 61·21	61·28
H . . . 5·50	5·53.

Einwirkung von Kalilauge auf Äthylhemipinisoimid.

Bei mässiger Einwirkung lassen sich genau dieselben Erscheinungen beobachten, wie bei der Benzylverbindung; aus der wässrigen Lösung fällt beim Ansäuern ein weisser Nieder-

¹ Das von Liebermann (Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XIX, S. 2282) dargestellte Hemipinäthylimid schmilzt bei 96—98°.

schlag, der in seinen Eigenschaften kaum durch irgend etwas von der entsprechenden Benzylverbindung zu unterscheiden ist. Aus Alkohol umkrystallisirt, lieferte die Substanz für Äthylhemipinaminsäure stimmende Zahlen.

0·2567 g Substanz gaben 0·5341 g Kohlensäure und 0·1335 g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{12}H_{15}NO_5$
C 56·35	56·89
H 5·78	5·92.

Die Salze dieser Säure verhalten sich ebenso, wie die der entsprechenden Benzylverbindung, auch diese Säure gibt Wasser ab, bevor sie schmilzt und bildet sich hiebei wieder das Imid, so dass sie scheinbar denselben Schmelzpunkt hat, wie dieses.

Lässt man siedende Kalilauge längere Zeit auf das Äthylhemipinisoimid einwirken, so wird durch Säuren aus der Lösung nichts mehr ausgefällt. Äther entzieht der Flüssigkeit auch in diesem Falle Hemipininsäure, und die wieder alkalisch gemachte Flüssigkeit gibt beim Destilliren eine flüchtige Base ab, die in Salzsäure aufgefangen wurde.

Nach dem Eindampfen der salzsauren Lösung hinterbleibt eine weisse Krystallmasse, die in Wasser gelöst und mit Platinchlorid versetzt wurde. Das auskrystallisirende Doppelsalz, hellgelbe, glänzende Blättchen, hatte ganz den Habitus des Äthylaminplatinchloriddoppelsalzes, und wie nachstehende Analyse zeigt, auch den von diesem Körper geforderten Platingehalt.

0·2487 g Substanz gaben 0·0965 g Platin.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $[(C_2H_5)NH_3Cl]_2PtCl_4$
Pt . . . 38·78	38·93.

Wie bei der Benzyl-, so findet also auch bei der Äthylverbindung, durch Einwirkung von Kalilauge, Aufnahme von einem, beziehungsweise zwei Molekülen Wasser in zwei scharf von einander zu trennenden Phasen statt. In der ersten Phase wird unter Addition von einem Molekül Wasser die Aminosäure gebildet, in der zweiten, unter abermaliger Wasseraufnahme, das Molekül in die zweibasische Hemipinsäure und Äthylamin gespalten. Alles, was über die Constitution der Benzylverbindungen gesagt wurde, gilt daher in gleicher Weise für die Äthylverbindungen, und die für erstere aufgestellten Structurformeln haben ohne Weiteres für diese Geltung, wenn man in dieselben für (C_7H_7) , (C_2H_5) einsetzt.

Die Oxydation der Alkylhalogenadditionsproducte des Papaverins verläuft also in anderer Weise, als erwartet werden musste, wenn man die Erfahrungen in Betracht zog, die bei analogen Verbindungen der Chinolinreihe gemacht worden sind. Es werden hiebei zwar Substanzen erhalten, welche dieselbe empirische Zusammensetzung haben wie die erwarteten, die aber in ihrer Constitution von denselben verschieden sind.

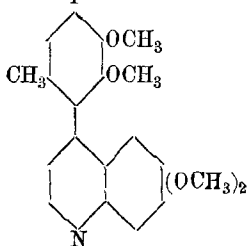
Als ich bei früheren Arbeiten¹ aus dem Papaverin das Hemipinisoimid in untergeordneter Menge erhalten hatte, musste ich nach dem damals vorliegenden experimentellen Materiale annehmen, dasselbe wäre das Product einer secundären Reaction und habe sich aus Hemipinsäure und Ammoniak gebildet; es wäre mithin kein directes Oxydationsproduct des Alkaloids.

Diese Voraussetzung verlor nun an Wahrscheinlichkeit, denn bei den eben beschriebenen Versuchen entstehen die Alkylhemipinisoimide in beträchtlicher Menge und überdies verläuft die Reaction in anderer Art, als bisher als gesetzmässig angesehen werden muss.

Es war daher doch wieder die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass die Imide directe Oxydationsproducte des Alkaloids sind. Ist dies in der That der Fall, dann könnte mit

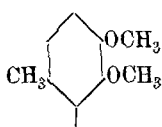
¹ Monatshefte f. Chemie, VIII., S. 512.

Zugrundelegung meiner Papaverinformel die Bildung der Imide überhaupt nicht in Einklang gebracht werden.



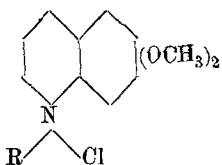
Es drängte sich mir nun der Gedanke auf, dass diese Bildung leicht verständlich wäre, wenn man annimmt, dem Papaverin liege nicht Chinolin, sondern Isochinolin zu Grunde, und als eine eingehende Überlegung mich lehrte, dass die grosse Anzahl der von mir dar-

gestellten Derivate und Spaltungsproducte des Papaverins sich mit einer Formel, in welcher statt des Chinolins Isochinolin enthalten ist, ebensogut vereinbaren liessen, gewann diese Möglichkeit für mich sehr an Wahrscheinlichkeit. Nehmen wir nun an, dass bei der Oxydation der Alkylhaloidadditionsproducte zunächst die aromatische Gruppe abgespalten und zu Veratrum-

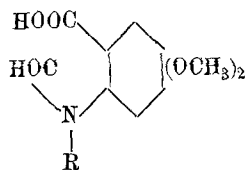


säure oxydirt werde, so ist aus dem Reste des Moleküls im Sinne obiger Structurformel des Papaverins die Entstehung eines Hemipinsäurederivates nicht denk-

bar, sondern es muss ein Anthranilsäurederivat erwartet werden.

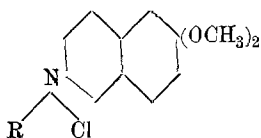


Chinolinreihe.

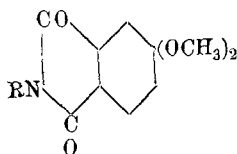


Anthranilsäurederivat.

Nimmt man aber an, dass der Rest ein Derivat des Isochinolins ist, dann ist die Bildung von Hemipinsäureabkömmlingen leicht verständlich, wie folgendes Schema zeigt:



Isochinolinreihe.



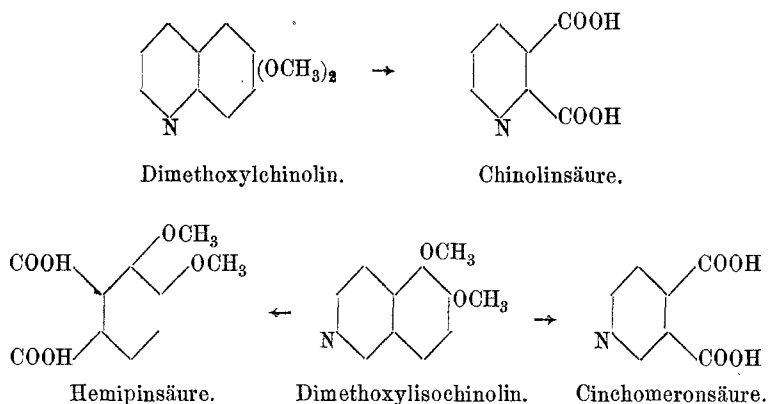
Hemipinsäurederivat.

Dieser wichtigen Frage gegenüber, ob das Papaverin einen Chinolin- oder Isochinolinkern enthalte, treten alle

anderen, die ich zu lösen mich bemühte, in den Hintergrund, und ich ging deshalb sofort daran, ein Experimentum crucis auszuführen.

Bekanntlich liefert Chinolin bei der Oxydation Chinolinsäure, es wird nämlich der aromatische Theil zerstört und es entsteht die genannte Pyridinbicarbonsäure. Anders verhält sich bei gleicher Behandlung das Isochinolin, in welchem nach den Untersuchungen Hoogewerff's und van Dorp's¹ bei einem Theile des oxydirten Materials der aromatische, bei einem anderen Theile der Pyridinring zerstört wird.

Demzufolge entstehen nach den citirten Untersuchungen bei der Oxydation des Isochinolins zwei zweibasische Säuren, nämlich Phtalsäure und Cinchomeronsäure. Nach Analogie dieser Thatsachen musste die, Dimethoxychinolin genannte Base² $C_9H_5N(OCH_3)_2$, welche ich aus Papaveraldin dargestellt hatte, bei der Oxydation Chinolinsäure liefern, wenn sie, wie bisher geglaubt wurde, ein Chinolinderivat, hingegen Hemipinsäure und Cinchomeronsäure, wenn sie sich vom Isochinolin ableitet, und wenn die Hemipinisoimide directe Oxydationsproducte des Papaverins sind:

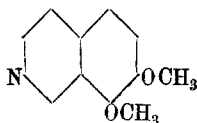


Obige Formeln veranschaulichen schematisch die Art der für beide Fälle möglichen Umsetzungen, wobei noch bemerkt

¹ Recueil des travaux chim. des Pays Bas, t. IV., pag. 285.

² Monatshefte f. Chemie, VII., S. 492 und VIII., S. 524.

werden soll, dass für ein Dimethoxy Isochinolin, welches bei der Oxydation Hemipinsäure liefert, auch noch die Formel



zulässig ist.

Oxydation des sogenannten Dimethoxychinolins.

Aus 15 *g* Papaveraldin wurde durch Behandeln mit Ätzkali in bekannter Weise die Base dargestellt;¹ die Ausbeute betrug etwas über 3 *g*; dieses geringe Quantum wurde in Wasser suspendirt, etwas Ätzkali (1½ *g*) zugefügt und unter Erwärmen am Wasserbade mit übermangansaurem Kalium (4% Lösung) oxydirt, und habe ich mich in der Durchführung der Operation an die beim Chinolin und Isochinolin bewährten Vorschriften gehalten. Die Entfärbung ging nur mehr sehr langsam vor sich, als etwa 21—22 *g* Permanganat verbraucht waren. Es wurde nun vom Braunstein abfiltrirt, mit Salzsäure neutralisirt und eingedampft, bis sich der grösste Theil des Chlorkaliums abgeschieden hatte. Es wurde filtrirt, das Filtrat mit etwas Salzsäure sauer gemacht und mit Äther ausgeschüttelt, der beim Verdunsten schöne Krystallnadeln hinterliess; diese Substanz zeigte folgendes Verhalten: Der Schmelzpunkt der aus Wasser umkrystallisirten Substanz (Nadeln) liegt bei 179—180°; sie sublimirt in Blättchen, welche bei niedriger Temperatur (circa 170°) schmelzen. Erhitzt man die Substanz längere Zeit auf eine etwas über ihrem Schmelzpunkt liegende Temperatur, und lässt sie wieder erstarren, so verflüssigt sie sich beim abermaligen Schmelzen bei 166°. Die wässrige Lösung der Säure gibt mit Bleizucker einen weissen, im Ueberschusse des Fällungsmittels löslichen Niederschlag, mit Silbernitrat ebenfalls einen weissen, beim Erhitzen löslichen, beim Erkalten wieder ausfallenden. Eisenchlorid erzeugt eine gelbrothe Fällung. Es ist demnach nicht zu zweifeln, dass die in Äther übergegangene Säure Hemipinsäure ist.

Die wässrige Lösung, aus welcher diese Säure ausgeschüttelt worden war, wurde nun mit kohlensaurem Natrium nahezu

¹ Monatshefte f. Chemie, VII., S. 492 und VIII., S. 524.

neutralisirt, essigsäures Natron hinzugefügt und nach vorsichtigem Zusatz von essigsäurem Kupfer zum Sieden erhitzt; es scheidet sich ein blauer Niederschlag aus, der beim Erkalten der Flüssigkeit wieder verschwindet. Durch abwechselndes Erhitzen und Abkühlen der Flüssigkeit konnte das Erscheinen und Verschwinden des Kupfersalzes öfters veranlasst werden.

Als aber ein grösserer Überschuss von Kupferacetat zugesetzt und längere Zeit gekocht worden war, löste sich dasselbe nicht wieder und hatte das Kupfersalz krystallinische Gestalt angenommen. Es wurde filtrirt, mit Wasser gewaschen und der in Wasser suspendirte Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die kochend heisse Flüssigkeit wurde nun durch Filtration vom Schwefelkupfer getrennt und das Filtrat eingedunstet, wodurch eine Abscheidung noch etwas gefärbter Nadeln stattfand, deren Schmelzpunkt bei $254\text{--}255^\circ$ unter stürmischer Zersetzung der Substanz beobachtet wurde. Reinste Cinchomeronsäure schmilzt bei $258\text{--}259^\circ$ unter Zersetzung, Chinolinsäure bei 225° ohne Gasentwicklung.

Sowohl der Schmelzpunkt, als das charakteristische Verhalten des Kupfersalzes schlossen jeden Zweifel darüber aus, dass man es hier mit Cinchomeronsäure und nicht mit Chinolinsäure zu thun habe. Eine weitere Sicherstellung bietet die Salzsäureverbindung der Säure. Die bei $254\text{--}255^\circ$ schmelzende Säure wurde in warmer, concentrirter Salzsäure aufgelöst und die Flüssigkeit zur Krystallisation gestellt. Es schieden sich bald kurze, dicke, gut ausgebildete Prismen aus, welche Herr Prof. v. Lang, dem ich hiefür zu grossem Danke verpflichtet bin, krystallographisch zu untersuchen die Güte hatte.

Herr Prof. v. Lang theilte mir mit, dass er die Krystalle bezüglich ihrer Gestalt vollkommen identisch fand mit jenen der Salzsäureverbindung der Cinchomeronsäure, welche er vor Jahren¹ auf Veranlassung Skraup's selbst untersucht hatte. Es ist somit unzweideutig erwiesen, dass bei der Oxydation der bisher als Dimethoxylchinolin aus Papaverin bezeichneten Base, Cinchomeronsäure gebildet wird. Gegenüber diesem

¹ Monatshefte f. Chemie, I., S. 189.

sicheren physikalischen Identitätsbeweise ist es kaum noch nothwendig, anzuführen, dass die aus der Salzsäureverbindung durch Umkrystallisiren aus kochendem Wasser wiedergewonnene Säure, die farblos war, in jeder Beziehung das genau gleiche Verhalten zeigte, wie eine mir von Herrn Prof. Weidel zur Verfügung gestellte Probe von ihm dargestellter reiner Cinchomeronsäure. Dies gilt von dem Verhalten gegen Salze sowohl wie vom Schmelzpunkt, der bei den Präparaten, gleichzeitig in demselben Bade beobachtet, bei 257—258° liegend gefunden wurde.

Die aus Papaverin dargestellte Base, welche bisher Dimethoxychinolin genannt wurde, ist demnach, da sie bei der Oxydation Hemipinsäure und Cinchomeronsäure liefert, kein Chinolin-, sondern ein Isochinolinderivat und muss daher fortan den Namen Dimethoxyisochinolin führen. Es kommt demselben eine der beiden, oben graphisch dargestellten Structurformeln zu, und die in früheren Abhandlungen ausgesprochene Vermuthung, diese Base habe die beiden Methoxye in benachbarter Stellung, findet durch die mitgetheilten Versuche thatsächliche Bestätigung. Weiteren Versuchen bleibt es vorbehalten, zu entscheiden, welche der beiden möglichen Formeln der Base wirklich zukommt.

In meiner III. Abhandlung¹ habe ich einen Versuch beschrieben, bei welchem ich glaubte, aus der als Dimethoxycinchoninsäure bezeichneten Substanz durch Abspalten der Methylgruppen mit Jodwasserstoff und Destillation der so erhaltenen Dioxycinchoninsäure mit Zinkstaub, Chinolin erhalten zu haben. Der mit „etwa $\frac{1}{4}g$ “ durchgeführte Versuch ergab ein „nach Chinolin riechendes Destillat“, das ein Platindoppelsalz lieferte, „dessen Schmelzpunkt demjenigen des Chinolinchloroplatinates entspricht“. Dies muss nach dem jetzigen Stande der Untersuchungen auf einem Irrthum beruhen, der aber bei Berücksichtigung der Verhältnisse leicht begreiflich ist.

Vorerst musste der ganze Versuch mit einer äusserst geringen Menge angestellt werden; zur Zeit, als er durchgeführt wurde,

¹ Monatshefte f. Chemie, VI., S. 965.

existirte eine einzige kurze Notiz über Isochinolin von Hoogewerff und van Dorp,¹ in welcher nicht mitgetheilt wird, dass dieses im Geruche sich nicht vom Chinolin unterscheidet, eine Thatsache, welche erst Gabriel² von dem synthetisch von ihm dargestellten Isochinolin berichtet; überdies genügen schon geringe Verunreinigungen des Platindoppelsalzes des Isochinolins, um dessen Schmelzpunkt ganz bedeutend herabzudrücken.

Hievon habe ich mich neuerdings, wie ich sofort mittheilen werde, überzeugt und geht dies auch aus der Thatsache hervor, dass Hoogewerff und van Dorp selbst, die doch mit relativ grossen Quantitäten der Base arbeiteten, in ihrer ersten Mittheilung den Schmelzpunkt des Chloroplatinats bei 246—248°, nach dem Umkrystallisiren bei 243—245° liegend fanden, während er, wie Gabriel zeigte, bei 263—264° liegt.

Um über diese Sachlage mir weitere Aufklärung zu verschaffen, habe ich eine geringe noch verfügbare Menge, der bisher als Dioxyeinchoninsäure bezeichneten Substanz, einige Zeit auf ihren Schmelzpunkt erhitzt, und zwar so lange, als eine Gasentwicklung bemerkt werden konnte.

Der Rückstand, von welchem wir jetzt wissen, dass er ein Dioxyisochinolin sein muss, wurde aus Alkohol unter Anwendung von Thierkohle umkrystallisirt, woraus er in etwas gefärbten Nadeln krystallisirt, die unzersetzt sublimirbar sind.

Die Substanz, welche demnächst näher untersucht werden soll, ist schwer löslich in Wasser, schmilzt um 230° und gibt eine rothviolette Eisenreaction. Sie wurde mit Zinkstaub vermischt, im Wasserstoffstrom destillirt. Das übergehende, deutlich nach Chinolin riechende Öl wurde in Salzsäure gelöst und die Lösung mit Platinchlorid versetzt; der entstehende Niederschlag schmilzt nach einmaligem Umkrystallisiren aus Wasser zwar höher, als das Chloroplatinat des Chinolins, aber auch niedriger als jenes des Isochinolins, nämlich bei 240—242°, also ungefähr bei derselben Temperatur wie Hoogewerff und van Dorp zuerst beobachtet hatten.

¹ Recueil d. trav. chim. des Pays Bas, t. IV., pag. 125.

² Ber. d. d. chem. Gesellsch., XIX., S. 1656.

Aus dem Mitgetheilten geht also mit Sicherheit hervor, dass das Papaverin ein Derivat des Isochinolins ist. Es ist das erste Alkaloid, von welchem dies erwiesen ist, und die, wenn ich nicht irre, von Rügheimer¹ zuerst ausgesprochene Vermuthung, „dass das Isochinolin eine dem Chinolin ähnliche Rolle in der Chemie der Alkaloide spielen könnte“, findet hiedurch eine Bestätigung. Hoffentlich wird diese neue Erkenntniss einige Erleichterung auch bei dem so schwierigen Studium der anderen Opiumalkaloide gewähren, von welchen es wohl sehr wahrscheinlich ist, dass sie sich auch vom Isochinolin werden ableiten lassen. Namentlich das Narcotin verspricht in dieser Richtung einen Erfolg, da aus demselben ja bereits durch Wöhler² ein Derivat der Cinchomeronsäure, die Apophyllensäure, erhalten worden ist.

Indem ich mir gestatte, nochmals darauf hinzuweisen, dass das gesammte reichhaltige experimentelle Materiale, welches ich im Laufe der letzten Jahre über die Chemie des Papaverins gesammelt, sich der durch die neuen Erfahrungen nothwendig gewordenen veränderten Auffassung über die Constitution dieses Alkaloids vollkommen anpasst, ohne dass auch nur die geringfügigste der bisher gemachten Angaben ihre Geltung verlöre, behalte ich mir eine eingehende Discussion dieser Verhältnisse für eine demnächst folgende Abhandlung vor.

¹ Ber. d. d. chem. Gesellsch., XIX., S. 1170.

² Liebig's Annalen, 50, S. 24.
