

Untersuchungen über Papaverin

(VII. Abhandlung)

von

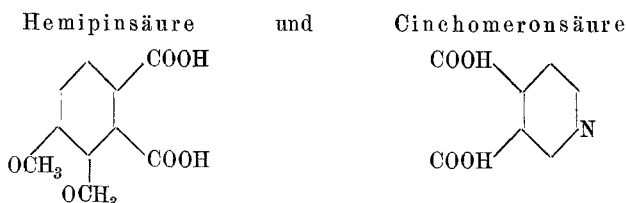
Dr. Guido Goldschmiedt.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. April 1888.)

Die Structur des Papaverins.¹

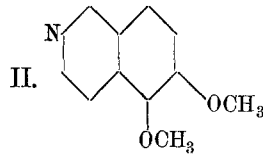
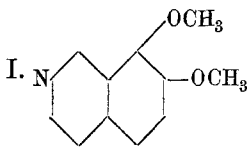
Die in der VI. Abhandlung mitgetheilten Versuche, namentlich das Resultat der Oxydation der bis dahin „Dimethoxychinolin“ genannten Base, haben mit Sicherheit ergeben, dass dieselbe sich vom Isochinolin ableite und demnach „Dimethoxyliisochinolin“ genannt werden müsse. Da aus derselben, als Oxydationsproducte bei Behandlung mit Kaliumpermanganat,



erhalten wurden, so ist, da die Methoxyyle in der Hemipinsäure untereinander benachbart und auch benachbart den Carboxylen

¹ Vorliegende Abhandlung behandelt keine neuen Versuche; Gegenstand derselben ist ausschliesslich die Discussion der in vorausgegangenen Arbeiten beschriebenen Resultate und zwar: „Untersuchungen über Papaverin“ I. Abhandl., Monatshefte f. Chemie, Bd. VI, S. 372; II. Abhandl., Bd. VI, S. 667; III. Abhandl., Bd. VI, S. 954; IV. Abhandl., Bd. VII, S. 485; V. Abhandl., Bd. VIII, S. 510; VI. Abhandl., Bd. IX, Aprilheft und „Über das vermeintliche optische Drehungsvermögen des Papaverins“, Bd. IX, S. 42.

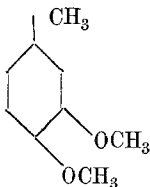
sind, für das Dimethoxyliochinolin, von den drei nach der Theorie möglichen Isomeren mit benachbarten Methoxylen, jenes ausgeschlossen, welches bei der Oxydation keine Säure liefern kann, die der zweiten Bedingung Genüge leistet. Es kommen daher nur zwei Fälle in Betracht, deren Structur durch die Schemata I und II ausgedrückt wird, welche Beide als Oxydationsproducte Hemipinsäure und Cinchomeronsäure liefern müssen.



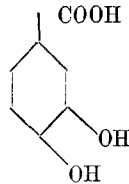
Da das Dimethoxyliochinolin leicht aus Papaverin dargestellt werden kann, so folgt daraus, dass diese Atomgruppe in dem Alkaloide präformirt ist.

Die andere Atomgruppe, der stickstofffreie nähere Bestandtheil des Papaverinmoleküls, hat unzweifelhaft die Constitution des Dimethylhomobrenzcatechins, denn dieser Körper selbst wird als erstes Spaltungsproduct bei milder Behandlung des Papaverins mit Ätzkali erhalten, während bei energischerer Einwirkung Protocatechusäure gebildet wird. Überdies liefert die Oxydation des Alkaloids, gleichviel unter welchen Bedingungen sie vor sich geht, immer beträchtliche Mengen Veratrum-säure. Allen genannten Verbindungen kömmt die gleiche Stellung der Seitenketten zu und es ist ganz überflüssig zu erörtern, in welcher Beziehung sie untereinander stehen.

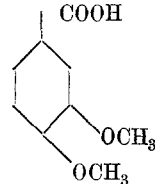
Dimethylhomo-
brenzcatechin



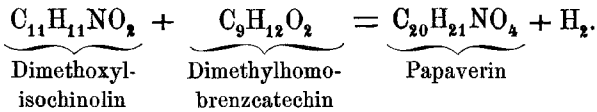
Proto-
catechusäure



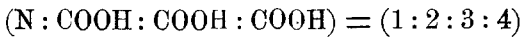
Veratrum-
säure



Durch Aneinanderlagerung des Dimethoxyliochinolins mit Dimethylhomobrenzcatechin muss daher das Papaverin entstanden gedacht werden:



Es fragt sich nun, welches sind die relativen Stellungen, an welchen die beiden in Betracht kommenden Atomgruppen miteinander verknüpft sind? Für das Dimethoxyisochinolin kann hierüber kein Zweifel bestehen, denn da Papaverin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat unter anderen Oxydationsproducten auch α -Pyridintricarbonsäure mit der relativen Stellung der Seitenketten

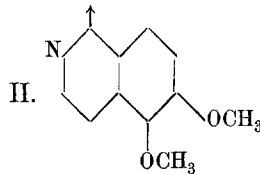
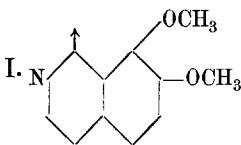


liefert, Dimethoxyisochinolin aber bei gleicher Behandlung Cinchomeronsäure mit der Stellung der Seitenketten

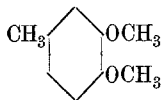


so muss der aromatische Atomencomplex mit dem stickstoffhaltigen Kerne unbedingt durch jenes Kohlenstoffatom des Letzteren verbunden sein, welches der Stelle (2) der genannten Tricarbonsäure entspricht.

Es ist also sichergestellt, dass im Papaverin Einer der beiden möglichen Dimethoxyisochinolinreste enthalten ist, welcher an jenem Kohlenstoffe, der in nachstehender Strukturformel mit dem Zeichen \uparrow bezeichnet ist, mit dem anderen Bestandtheil des Moleküles zusammenhängt.



Dieser andere Bestandtheil, der wie bereits oben erörtert, auf das Dimethylhomobrenzcatechin



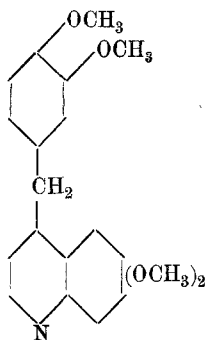
zurückzuführen ist, kann in verschiedener Weise mit dem gekennzeichneten Kohlenstoffatome des Dimethoxyisochinolins verknüpft sein. Die Bindung kann entweder direct an einem Kohlenstoffatome des Benzolkernes stattfinden, oder sie kann

durch den Kohlenstoff der Seitenkette —CH₃ vermittelt sein. In dem ersten Falle, wonach dem Papaverin ein Phenylisochinolin zu Grunde läge, wären drei Isomeren als möglich vor auszusehen, im zweiten wäre das Alkaloid als ein substituirtes Phenylisochinolinmethan zu betrachten und gibt es hiefür nur Eine mögliche Form.

Zieht man die Frage in Erwägung, welche Art des Zusammenhanges der beiden in Betracht kommenden Atomgruppen, mit Rücksicht auf das ganze bekannte Beobachtungsmaterial, mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, so kömmt man zu folgendem Resultate:

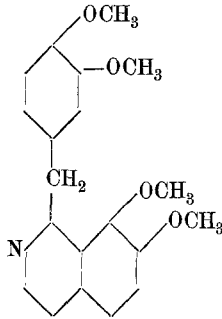
Schon in der I. Abhandlung über das Papaverin, wurde der Fall erwo-gen, ob die Verbindung des Pyridinringes mit dem aromatischen eine unmittelbare oder durch den Kohlenstoff der Seitenkette hergestellte sei.

Damals musste ich mich, da ich den stickstoffhaltigen Kern für Chinolin hielt, für die erste Auffassung entscheiden, weil nach der zweiten das Auftreten von Hemipinsäure und α -Pyridintricarbonsäure, als gleichzeitig entstehende Oxydationsproducte nicht möglich gewesen wäre, wie aus nachstehendem Schema klar ersichtlich ist:



Anders steht die Sache, seitdem wir wissen, dass der stickstoffhaltige Kern nicht Chinolin, sondern Isochinolin ist. Wir wissen jetzt, dass die Hemipinsäure ihre Entstehung überhaupt nicht dem aromatischen Kerne des Alkaloids verdankt, sondern dem Isochinolinreste und nun erscheint bei einer, der obigen analogen Gruppierung, aber unter Ersatz des Chinolinrestes

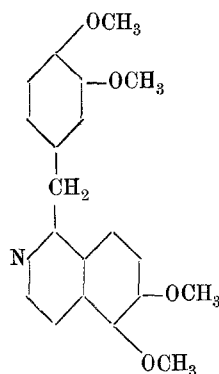
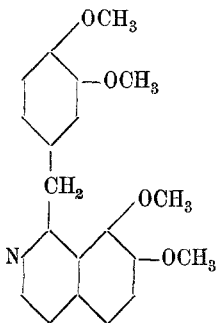
durch Isochinolin die gleichzeitige Bildung von Hemipin- und α -Pyridintricarbonsäure selbstverständlich.



Es ist also die indirecte Verknüpfung der beiden näheren Bestandtheile des Alkaloids im Sinne vorstehender graphischer Formel nicht nur möglich, sondern in hohem Grade wahrscheinlich.

Eines der Hauptargumente, welches für diese und gegen die andere Anschauung spricht, ist die besonders leicht erfolgende Trennung der beiden Gruppen von einander. Ich erinnere z. B. an die Leichtigkeit, mit welcher aus dem Papaveraldin bei Einwirkung von Kalihydrat einerseits Veratrumssäure, andererseits Dimethoxyisochinolin erhalten wird, ein Verhalten, welches ich schon früher als ein „auffallendes“ bezeichnet habe, welches ich aber unter dem Drucke der mir damals bekannten Thatsachen acceptiren musste.

Die neu hinzugekommenen Erfahrungen, welche es gestatten anzunehmen, dass die beiden Reste nicht direct verknüpft sind, erscheinen also geeignet, jede Schwierigkeit in der Erklärung des Vorganges zu beseitigen und wir sind nun wohl berechtigt für das Papaverin eine der beiden nachstehenden Structurformeln aufzu-



stellen, welche sich nur durch die relative Stellung der zwei Methoxylyle im aromatischen Kerne des Isochinolins von einander unterscheiden.

Ich hoffe bestimmt, auch die zur vollständigen Aufklärung der Structur des Papaverins noch nothwendige Lösung dieserstellungsfrage in befriedigender Weise zu finden.

Bemerkt sei, dass auch nach dieser veränderten Structurformel des Papaverins im Moleküle desselben ein asymmetrisches Kohlenstoffatom nicht enthalten ist, in Übereinstimmung mit der von mir nachgewiesenen optischen Unwirksamkeit des Alkaloids und im Gegensatze zu der von Hesse behaupteten Activität.

Diese Structurformel kann selbstverständlich nur dann auf Giltigkeit Anspruch machen, wenn alle Spaltungsproducte, welche aus dem Papaverin erhalten wurden, aus derselben in vollkommen glatter Weise sich erklären lassen und wenn deren beobachtete Eigenschaften in völliger Übereinstimmung sind, mit den aus der neuen Formel des Alkaloids nothwendigerweise sich auch ergebenden Änderungen in der Interpretation ihres atomistischen Baues.

Die in Betracht kommenden Substanzen sind folgende:

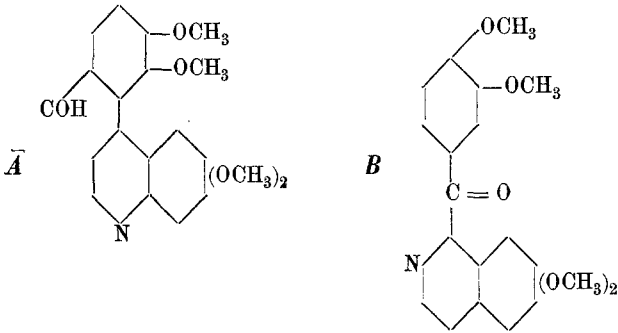
1. Papaveraldin.
2. Papaverinsäure und Pyropapaverinsäure.
3. Dimethoxyloisochinolinearbonsäure und Dioxyisochinolinearbonsäure (früher Dimethoxyloisochinonin- und Dioxyisochinoninsäure genannt).
4. Hemipinisoimid und dessen Alkylderivate.

Für die anderen aus Papaverin erhaltenen Substanzen, wie Dimethylhomobrenzcatechin, Veratrumsäure, Protocatechusäure, Hemipinsäure, Dimethoxyloisochinolin, Dioxyisochinolin, α -Pyridintricarbonsäure und Cinchomeronsäure ist die Beziehung zum Alkaloid bereits im Vorausgegangenen oder in dem Inhalte der VI. Abhandlung klargestellt, während sie sich für das Hydroproduct des Papaverins, für das Papaverolin und die alkylierten Hemipinaminsäuren von selbst ergibt.

1. Papaveraldin.

Dieser Körper, dem früher die Structurformel A zugeschrieben werden musste, muss, wenn obige Papaverinformel

giltig ist, nach *B* zusammengesetzt sein, wobei auch noch die Frage offen bleibt, ob die Methoxyle des Isochinolins die Stellen (1, 2) oder (3, 4) einnehmen.



Auch hier bezieht sich die Discussion über die Constitution nur auf den Einen Punkt, ob der Benzolring mit dem Isochinolinkerne direct, analog wie es die Formel *A* darstellt oder durch Vermittlung der Atomgruppe $=C=O$ verbunden ist, oder mit anderen Worten darauf, ob das Papaveraldin als Aldehyd eines Phenylisochinolins oder als ein Phenylisochinolinketon aufzufassen ist. Dass in demselben entweder die Gruppe $-COH$ oder $=C=O$ enthalten ist, geht unzweifelhaft aus dem Umstande hervor, dass es fähig ist, eine Hydrazin- und eine Hydroxylaminverbindung einzugehen, was nur bei Aldehyden und Ketonen möglich ist.

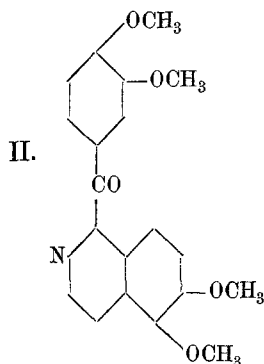
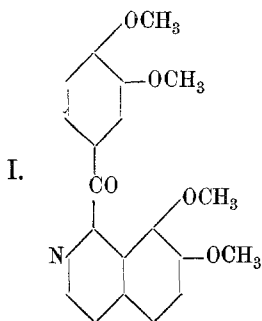
Schon früher wurde als einer der schwerwiegendsten Gründe für die indirecte Bindung des aromatischen mit dem Isochinolinkerne im Papaverin, gerade das Verhalten des Papaveraldins gegen Kalihydrat aufgeführt. Thatsächlich ist der Zerfall der genannten Base, bei Einwirkung von Alkali in Veratrumsäure und Dimethoxyisochinolin, ein der Spaltung von Benzophenon, bei gleicher Behandlung, in Benzoesäure und Benzol, wie sie von Chancel beobachtet wurde, ganz analoger Vorgang, der in der aromatischen Reihe durchaus nicht vereinzelt dasteht, sondern vielmehr einer Gesetzmässigkeit zu entsprechen scheint. So liefert z. B. *p*-Oxybenzophenon nach Doebner und Stackmann beim Schmelzen mit Kali bei möglichst niedriger Temperatur, Paraoxybenzoesäure und Benzol, Carbonyldiphenyloxyd spaltet sich in Salicylsäure und Phenol (Merz und Weith).

Es bietet also eine ketonartige Structur gar keine Schwierigkeit für die Erklärung des Processes, während es immerhin einem ungewöhnlichen Verhalten zugeschrieben werden müsste, wäre der Benzolring direct mit dem stickstoffhaltigen verbunden.

Noch ein anderer Umstand ist aber als Stütze der ketonartigen Structur des Papaveraldin, ins Feld zu führen:

Es ist mir nämlich auf keine Weise gelungen, aus dem Papaveraldin eine einbasische Säure von gleichem Kohlenstoffgehalte darzustellen, welche ich für möglich halten musste, so lange ich glaubte, dass dieses ein $-\text{COH}$ enthalte. Immer erfolgte Spaltung des Moleküles, was ja für ein Keton bei dessen Oxydation selbstverständlich ist. Es wurde damals als Erklärung für diesen Misserfolg die Meinung ausgesprochen, dass die supponirte Aldehydgruppe im Benzole dieselbe relative Stellung einnehme, wie die Aldehydgruppe der Opiansäure, welche ja bekanntlich auch der Oxydation sehr energischen Widerstand leistet. In der That erscheint diese Argumentation auch plausibel, so lange es keinen anderen Ausweg gibt. Jetzt aber, nachdem als Quelle der Hemipinsäure das Isochinolin erwiesen ist, ist die Annahme eines ketonartigen Baues des Papaveraldins doch ungewzwungener und befriedigender und leistet den Thatsachen nach jeder Richtung vollkommen Genüge.

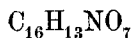
Wir kommen daher zu dem Schlusse, dass die Constitution des Papaveraldins durch eine der nachstehenden Formeln graphisch ausgedrückt werden müsse.



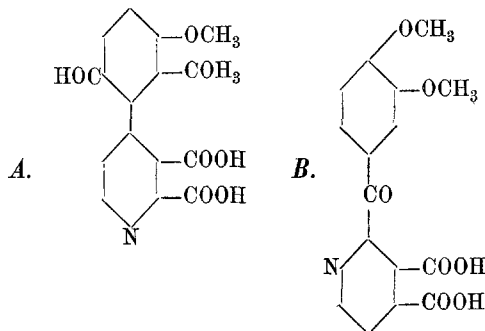
Der Name „Papaveraldin“, der ursprünglich gewählt wurde, um die basische Natur der Substanz und die Gegenwart der Aldehydgruppe anzudeuten, soll, um nicht unnöthigerweise die Literatur mit neuen Namen zu belasten, beibehalten werden, obwohl er den Charakter einer rationellen Bezeichnung nicht mehr in Anspruch nehmen kann.

2. Papaverinsäure und Pyropapaverinsäure.

Während früher für die zweibasische Papaverinsäure

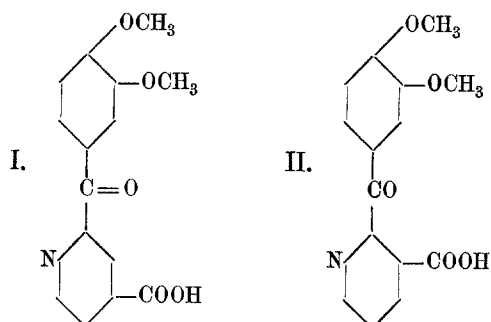


die Formel *A* angenommen werden musste, gilt nach Analogie mit dem Papaveraldin jetzt die Formel *B*.



Was vom Papaveraldin bezüglich der Frage gesagt wurde, ob es eine $-\text{COH}$ - oder eine $=\text{CO}$ -Gruppe enthalte, gilt in demselben Masse auch für die in Rede stehende Säure, von welcher ebenfalls eine Hydrazinverbindung dargestellt ist. Die Papaverinsäure gibt mit Kalihydrat verschmolzen leicht Protocatechusäure, was mit der neuen Formel in glatter Übereinstimmung steht.

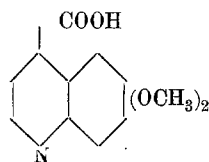
Die einbasische Pyropapaverinsäure entsteht beim Erhitzen von Papaverinsäure auf die Temperatur des Schmelzpunktes, unter Abgabe von Einem Moleküle Kohlensäure, aus jedem Moleküle Papaverinsäure. Wenn man sie ableitet von obiger Formel *B*, so kommen zwei mögliche Isomeriefälle in Betracht, je nachdem man annimmt, dass die eine oder die andere Carbonylgruppe abgespalten wird.



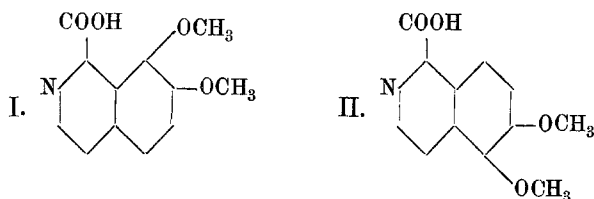
Für die Formel I spricht der Umstand, dass erfahrungsgemäss, mehrbasische Pyridincarbonsäuren beim Erhitzen immer zuerst die dem Stickstoff näher gestellten Carboxyle abgeben.

3. Dimethoxyisochinolin-carbonsäure.

Früher als Substitutionsproduct der Chinchoninsäure nach folgender Formel aufgefasst,



muss der genannten Säure jetzt eine durch die Schemata I oder II dargestellte Constitution zugeschrieben werden;



in ganz analoger Weise ist natürlich die durch Einwirkung von Jodwasserstoff erhaltene, entmethylierte Säure, die Dioxyisochinolinmonocarbonsäure zu deuten.

Der Umstand, dass bei Oxydation des Papaverins, beziehungsweise Papaveraldins, die Reaction in der Weise verläuft, dass der Kohlenstoff der Methylene beziehungsweise Carbonylgruppe zum Theile beim Benzolring, unter Bildung von

Veratrumsäure, zum Theile beim Isochinolinkern unter Entstehen der Dimethoxyisochinolincarbonsäure, bleibt, hat nichts Abnormes an sich, und ist ein ähnliches Verhalten schon häufig beobachtet worden.

4. Hemipinisoimid.

Diese Verbindung wurde bei Oxydation des Papaverins immer nur dann beobachtet, wenn während der Reaction durch zeitweisen Zusatz einer Säure die Flüssigkeit neutral erhalten wurde. Es ist dies selbstverständlich, denn es ist bekannt, dass die Substanz sich schon bei längerem Stehen mit kalter verdünnter Kalilauge, rasch und leicht aber beim Erwärmen damit, in Hemipinsäure und Ammoniak spaltet und ebenso natürlich ist es, dass diese ihre Zersetzungsproducte immer dann aufgefunden worden sind, wenn in alkalischer Lösung oxydirt worden war. Ähnliches, aber mit Einschränkung, gilt auch von dem Entstehen der alkylirten Hemipinisoimide, da diese gegen verdünnte Kalilauge etwas beständiger sind. Sie werden daher auch gebildet, wenn bei grosser Verdünnung und nicht zu hoher Temperatur oxydirt wird, ohne dass für Erhaltung der Neutralität der Flüssigkeit gesorgt wird.

Die Bildung von Imiden bei der Oxydation von Alkylhalogenadditionsproducten des Isochinolins scheint auf einer Gesetzmässigkeit zu beruhen, wenigstens habe ich auch als Oxydationsproduct des Isochinolinbenzylchlorids, Benzylphthalimid nachweisen können. Es erscheint auch nicht unwahrscheinlich, dass es gelingen wird, Phtalimid aus Isochinolin zu gewinnen.

Hoogewerff und van Dorpp, die in alkalischer Lösung arbeiteten, konnten die genannte Substanz natürlich nicht erhalten. Über im Gange befindliche Versuche in dieser Richtung hoffe ich demnächst berichten zu können.

Durch vorstehende Auseinandersetzungen hoffe ich dargelegt zu haben, dass die bei früheren Versuchen erzielten Resultate, in voller Übereinstimmung sind mit den in jüngster Zeit neu hinzugekommenen Erfahrungen, welche in so befriedigender Weise die Frage nach der Structur des Papaverins gelöst haben. Ich werde unausgesetzt bemüht sein, die allein in dieser Beziehung noch gestellte Aufgabe, ob nämlich die Methoxyle im Benzolkerne des Isochinolins die Stellungen (1, 2) oder (3, 4) einnehmen, in befriedigender Weise zu erledigen.

Die Derivate des Papaverins, welche, als der so wenig studirten Isochinolinreihe angehörend, ein erhöhtes Interesse für sich beanspruchen können, sollen eingehender untersucht werden.
