

Über die durch Kalilauge aus den Alkylhalogenadditionsproducten des Papaverins abscheidbaren Basen

von

Dr. Alfred Stransky.

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

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

Der vor Kurzem von Goldschmiedt¹ gelieferte Nachweis, dass das Papaverin ein Abkömmling des Isochinolins ist, von welchem zwar einige Alkylhalogenadditionsproducte dargestellt,² aber nicht auf ihr Verhalten gegen Alkali untersucht worden sind, versprach auch für das Studium dieser Reaction bei den Alkylhalogenadditionsproducten dieses Alkaloides einiges Interesse, und ich habe deshalb auf Veranlassung des Herrn Dr. Goldschmiedt die dabei entstehenden Basen dargestellt und untersucht.

Es wurden die bereits früher von Goldschmiedt³ beschriebenen Additionsproducte des Papaverins mit Benzylchlorid, Äthylbromid und Methyljodid in bekannter Weise dargestellt.

Von der Reinheit des benutzten Papaverins habe ich mich durch die Schwefelsäurereaction und die Schmelzpunktbestimmung (147°), überdies durch eine Analyse überzeugt.

0·2020 g Substanz gaben 0·2898 g Wasser und 1·0450 g Kohlensäure.

¹ Monatshefte f. Chemie IX. April. „Untersuchungen über Papaverin VI. und VII.“

² Hoogewerff und van 't Dorp.

³ Monatshefte f. Chemie. 6. 1886. „Untersuchungen über Papaverin II.“

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4$
C	70·87	70·78
H	6·27	6·21

Die vorschriftsmässig dargestellten und gereinigten Alkylhalogenadditionsproducte des Papaverins behandelte ich mit Kalihydrat in der Kochhitze, wie es in einer Arbeit „Über das Narcein“ von Claus und Ritzefeldt¹ als geeignetste Methode angegeben ist.

Papaverinäthylbromid. $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Br$. Es wurde durch achtstündiges Erhitzen der Componenten auf Wasserbadtemperatur im geschlossenen Rohre erhalten; die weisse Krystallmasse wurde in warmem Wasser gelöst und daraus umkrystallisirt.

57 g des Bromäthyladditionsproductes wurden in der zehnfachen Menge Wassers gelöst, und in die kochende Lösung die doppelte Menge Kalihydrat eingetragen.

Es tritt sofort stürmische Reaction ein, unter gleichzeitiger Bildung gelber Öltropfen, die sich auf der Oberfläche der kochenden Flüssigkeit ansammeln und allmählig zu einer harzartigen Masse zusammenballen.

Die anfänglich lichtgelb gefärbte Lösung nimmt eine lichtrothe, später dunkelrothe Färbung an; auch ist Geruch nach Triäthylamin wahrnehmbar.

Nach fünfständigem Kochen am Rückflusskühler war die Reaction beendet.

Unter der wässerigen Flüssigkeit, deren Farbe während des Erkaltes dunkelgrün wurde, hatte sich eine dunkelbraun gefärbte, harzige Masse am Boden des Kochkolbens angesammelt; selbe wurde durch häufiges Schütteln des Kolbeninhaltes krystallinisch.

Nach Abfiltriren der Mutterlauge blieben auf dem Filter schöne, dunkelbraun gefärbte Krystalle in ziemlich bedeutender Menge zurück; der Schmelzpunkt lag bei 72°.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 1569. Über Narcein.⁴

Die krystallinische Masse wurde zunächst aus Wasser, dann aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt und so analysenrein erhalten.

Die Base, die auf diesem Wege erhalten wurde, ist in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich; die wässrige Lösung reagirt alkalisch; aus Alkohol konnte sie in prachtvollen prismatischen Tafeln erhalten werden.

Die Krystallwasserbestimmungen ergaben keine übereinstimmenden Resultate, da die Krystalle an der Luft rasch verwittern.

Die der Analyse unterworfenene Substanz wurde im Trockenschrank bei 100° zur Gewichtsconstanz gebracht.

Die analytische Untersuchung ergab folgende Resultate:

1. 0·2030 g Substanz gaben 0·1343 g Wasser und 0·5220 g Kohlensäure.
2. 0·1915 g Substanz gaben 0·1145 g Wasser und 0·4930 g Kohlensäure.
3. 0·2065 g Substanz gaben 0·1310 g Wasser und 0·5340 g Kohlensäure.
4. 0·2405 g Substanz gaben 0·1565 g Wasser und 0·6175 g Kohlensäure.

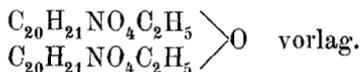
In 100 Theilen:

	Gefunden			
	I.	II.	III.	IV.
C	70·13	70·21	70·50	70·02
H	7·34	6·63	7·04	7·29

Für die drei möglicherweise entstandenen Körper wären folgende procentische Werthe für Kohlenstoff und Wasserstoff in Betracht zu ziehen:

	Berechnet für		
	$(C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5)_2O$	$C_{20}H_{20}(C_2H_5)NO_4$	$C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5OH$
C	70·21	71·93	68·57
H	6·91	6·81	7·01

Diese Analysen führten mit hinreichender Schärfe zu dem Resultate, dass das Oxyd der Ammoniumbase von der Formel



Dieses Resultat stimmt überein mit Beobachtungen von La Coste¹ und Max Möller², von denen Ersterer analoge Verbindungen aus dem Jodmethylat des Chinolins und Monobromchinolin, Letzterer aus den Jodalkylaten des Chinaldins erhielt.

Salze des Äthylpapaveriniumoxydes.

Durch Lösen des Äthylpapaveriniumoxydes in verdünnter Salzsäure wurde das Chloräthylat erhalten. Aus der wässrigen Lösung des letzteren wurden nachfolgend beschriebene Salze dargestellt.

Papaverinäthylchlorid, $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl$, bereits von Jahoda³ durch Schütteln des Bromides mit Chlorsilber dargestellt, wurde durch Lösen der Base in verdünnter Salzsäure erhalten; es sind Krystalle, welche sowohl aus heissem Wasser als auch aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Nach Abdunsten dieser Lösungsmittel scheidet es sich in schönen, weissen, rhombischen Nadeln aus.

Der Schmelzpunkt liegt bei 80° .

Zur Analyse wurde das Salz über Schwefelsäure und Kalk im Vacuum getrocknet.

0·3325 g Substanz gaben 0·1200 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl$
Cl. 8·92	8·79

Aus der wässrigen Lösung des Chlorhydrates fiel beim Erwärmen mit Platinchlorid das

Chloroplatinat $(C_{20}H_{21}NO_4C_2H_5Cl)_2, PtCl_4$, welches schöne, lichtgelb gefärbte Krystalle vorstellt, die aus heissem Wasser in mikroskopischen, tafelförmigen Krystallen erhalten wurden.

1. 0·2385 g des bei 100° getrockneten Salzes gaben 0·1000 g Wasser, 0·4015 g Kohlensäure und 0·0410 g Platin.

¹ La Coste. Ber. d. deutsch. chem. Ges. 15, 190.

² Max Möller Inauguraldissertation; Halle 1886.

³ Monatshefte f. Chemie 7, 1886. „Über einige neue Salze des Papaverins.“

2. 0·2335 g des bei 100° getrockneten Salzes gaben 0·0400 g Platin.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für	
		$(C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_2H_5Cl)_2PtCl_4$	
I.	II.		
C	45·91	—	46·15
H	4·65	—	4·54
Pt	17·19	17·13	17·04

Pikrat $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_2H_5 \cdot C_6H_2(NO_2)_3O$. Es wird durch Vermengen äquivalenter Mengen an Base und Pikrinsäure in kochender alkoholischer Lösung erhalten.

Lichtgelb gefärbte Krystalle, die durch Umkrystallisiren in prismatischen Tafeln erhalten wurden.

Der Schmelzpunkt liegt bei 175°.

0·1850 g des bei 100° getrockneten Salzes gaben 0·0825 g Wasser und 0·3800 g Kohlensäure.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
	$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_2H_5 \cdot C_6H_2(NO_2)_3O$
C	56·00
H	4·95
	56·38
	4·69

Dichromat $(C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_2H_5)_2Cr_2O_7$. Vermischt man die wässrige Lösung des Chloräthylates mit einer Lösung von doppeltchromsaurem Kali, so fällt das Dichromat in gelben Nadeln aus; es ist in kaltem Wasser schwer löslich, krystallisirt aus heissem Wasser in orangegelben, mikroskopischen Blättchen.

Der Schmelzpunkt liegt bei 78°.

0·2920 g Substanz gaben 0·0475 g Chromoxyd.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
	$(C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_2H_5)_2Cr_2O_7$
CrO ₃	16·05
	16·26

Papaverinbenzylehlorid $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_6H_5CH_2Cl$ wurde durch zehnstündiges Erhitzen der Bestandtheile, in einem mit Luftkühlrohre verbundenen Kolben auf 105° , dargestellt. Bei fünfständigem Kochen der verdünnten wässerigen Lösung des Additionsproductes mit Ätzkali am Rückflusskühler, schied sich die Base in öligen Tropfen ab und sammelte sich als harzige Masse am Boden des Kolbens an. Die Ausbeute war eine bedeutend geringere als im vorher beschriebenen Falle.

Trotz wiederholten Schüttelns konnte das Harz, das nach Beendigung der Reaction erhalten wurde, nicht in krystallinischen Zustand gebracht werden; dies gelang erst nach sehr häufigem Umkrystallisiren, der dem Harze durch wiederholtes Kochen mit Wasser entzogenen Base, aus absolutem Alkohol und Abdunsten des Lösungsmittels über concentrirter Schwefelsäure im Vacuum.

Die Base, deren wässrige Lösung alkalisch reagirt, krystallisirt in langen, zu Haufwerk vereinigten Nadeln; selbe sind in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich.

Der Schmelzpunkt liegt bei 165° .

0·2200 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·1240 g Wasser und 0·5940 g Kohlensäure.

In 100 Theilen:

	Gefunden
C	73·63
H	6·26

Den drei in Betracht zu ziehenden Basen würde folgende procentische Zusammensetzung entsprechen:

	Berechnet für		
	$(C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_7H_7)_2O$	$C_{20}H_{20}(C_7H_7)NO_4$	$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_6H_5CH_2 \cdot OH$
C	73·97	75·52	72·48
H	6·39	6·29	6·48

Diese Analyse charakterisirte die Base als Ammoniumoxyd des Benzylchloridadditionsproductes des Papaverins.

Salze des Benzylpapaveriniumoxydes.

Durch Lösen der Base in Äther und Schütteln der Lösung mit verdünnter Salzsäure wird das Chlorobenzylat regenerirt. Aus der wässerigen Lösung des letzteren fällt Platinchlorid das Chloroplatinat, Kaliumbichromat das Dichromat.

Papaverinbenzylechlorid $C_{20}H_{21}NO_4C_6H_5CH_2Cl$, aus der ätherischen Lösung der Base durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure dargestellt, ist in allen seinen Eigenschaften identisch mit dem als Ausgangsproduct zur Darstellung der Base gewählten Additionsproducte des Papaverins.

Durch Umkrystallisiren aus Wasser erhält man schöne, rasch verwitternde Krystalle, deren Schmelzpunkt nicht genau zu bestimmen ist.

0·2465 g Substanz gaben 0·0789 g Chlorsilber.

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_6H_5CH_2Cl$
Cl. 7·93	7·62

Das Platinchloriddoppelsalz $(C_{20}H_{21}NO_4C_6H_5CH_2Cl)_2PtCl_4$, welches bereits von Dr. Goldschmidt¹ analysirt und beschrieben ist, fällt beim Versetzen der wässerigen Lösung des Chlorhydrates mit einer Lösung von Platinchlorid, in der Kochhitze, in Form eines weissen, krystallinischen Niederschlages.

Das Dichromat $(C_{20}H_{21}NO_4C_6H_5CH_2)_2Cr_2O_7$ krystallisirt aus heissem Wasser in schönen, hellgelb gefärbten mikroskopischen Tafeln.

Es schmilzt bei 85° unter Abscheidung voluminösen Chromoxydes.

0·3865 g Substanz gaben 0·0555 g Chromoxyd.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4C_6H_5CH_2)_2Cr_2O_7$
Cr_2O_3 14·35	14·26

Das Pikrat $C_{20}H_{21}NO_4C_6H_5CH_2 \cdot C_6H_2(NO_2)_3O$, musste, da es leicht verharzt, wiederholt aus Alkohol und Benzol umkrystallisirt werden, bevor es zur Analyse verwendbar war.

¹ Loco cit.

Nach Abdunsten der Lösungsmittel scheiden sich gelbe mikroskopische Tafeln aus; der Schmelzpunkt liegt bei 185°.

Das Pikrat ist schwer löslich in kaltem, leicht in heissem Alkohol und Benzol.

0·2340 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·1044 g Wasser und 0·5141 g Kohlensäure.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot C_6H_5CH_2 \cdot C_6H_2(NO_2)_3O$
C	59·92	60·18
H	4·95	4·56

Papaverinmethyliodid $C_{20}H_{21}NO_4CH_3J$. Die Substanz wurde durch zwanzigstündiges Erhitzen der Bestandtheile im geschlossenen Rohre auf Wasserbadtemperatur dargestellt. Die Krystallmasse wurde aus Weingeist umkrystallisirt. Ätzkali, nicht aber verdünntes Ammoniak, fällt die Base schon in der Kälte aus der verdünnten wässrigen Lösung des Jodmethylates in gelben, öligen Tropfen, die sich schnell zu amorphen Flocken zusammenballen.

Die Ausbeute ist jedoch bei der Darstellungsweise auf diesem Wege eine erheblich geringere, wie nach der von Claus angegebenen Methode; doch ist letztere dahin zu modificiren, dass das Kochen des Reactionsgemenges, nachdem alles Kalihydrat eingetragen ist, nur noch ganz kurze Zeit, etwa zwanzig Minuten lang, fortzusetzen ist, da so die Zersetzung der gebildeten Base verhindert wird.

30 g des Jodmethylates, gelöst in 300 g Wasser, werden mit 60 g Ätzkali, unter fortwährendem Kochen der Lösung, nach und nach versetzt.

Es bildet sich, unter heftigem Stossen der Flüssigkeit, ein gelb gefärbtes Öl, während die lichtgelbe Färbung der wässrigen Lösung in ein dunkles Grün übergeht. Auch ist Geruch nach Trimethylamin deutlich wahrnehmbar. Nach vollendetem Zusatz des Kalihydrates wurde noch kurze Zeit gekocht, hierauf erkalten gelassen.

Am Boden des Kolbens fand sich unter der wässrigen Mutterlauge ein dunkel gefärbtes Öl, das durch wiederholtes

Umschütteln des Kolbeninhaltes leicht zur vollständigen Krystallisation gebracht werden konnte.

Nach Decantation der Mutterlauge durch ein Faltenfilter wurden die grünlich-gelb gefärbten Krystalle, durch nochmaliges Umkrystallisiren aus 95^o/₀igem Alkohol, analysenrein erhalten.

Ein Versuch, die Mutterlauge zum Zwecke der Gewinnung von allenfalls in Lösung gebliebener Base mit Äther zu extrahiren, blieb ohne erhebliches Resultat.

Eigenthümlich war, dass die bis zur Erschöpfung mit Äther behandelte wässrige Lösung nach kurzem Stehen unter Ausscheidung eines flockigen, rothbraunen Körpers, dessen Menge zu einer Analyse nicht hinreichte, sich dunkelbraun färbte.

Die Ausbeute ist eine gute; der Schmelzpunkt der Base liegt bei 215°. Die neue Base ist leicht in heissem Wasser — die wässrige Lösung reagirt alkalisch — Alkohol und Äther löslich; nach Abdunsten des Alkohols blieben grünlichgelbe, an der Luft verwitternde Krystalle zurück, weshalb von einer Wasserbestimmung abgesehen werden musste. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

1. 0·1930 g Substanz gaben 0·1220 g Wasser und 0·4795 g Kohlensäure.
2. 0·2320 g Substanz gaben 0·1350 g Wasser und 0·5770 g Kohlensäure.

In 100 Theilen:

	Gefunden	
	I.	II.
C	67·22	67·80
H	6·99	6·46

Für die drei möglicherweise gebildeten Körper berechnen sich nachstehende Procentzahlen:

	Berechnet für	
	$C_{20}H_{20}(CH_3)NO_4$	$C_{20}H_{21}NO_4CH_3OH$
C	71·38	67·92
H	6·51	6·73

Diese Analysen ergaben das, mit Rücksicht auf die beiden vorstehend beschriebenen Körper eigenthümliche Resultat, dass in diesem vorliegenden Falle das Ammoniumhydroxyd $C_{20}H_{21}NO_4CH_3OH$ und nicht das Oxyd sich gebildet hat.

Salze des Methylnpapaveriniumhydroxydes.

Das Chlorhydrat $C_{20}H_{21}NO_4CH_3Cl$, durch Lösen der Base in verdünnter Salzsäure dargestellt, stellt nach Umkrystallisiren aus heissem Wasser lange, weisse krystallinische Nadeln vor.

Der Schmelzpunkt liegt bei 75° .

0·2460 g Substanz gaben 0·0909 g Chlorsilber.

Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4CH_3Cl$
Cl. 9·25	9·11

Das Chloroplatinat $\{C_{20}H_{21}NO_4CH_3Cl\}_2, PtCl_4$ fällt beim Versetzen der wässerigen Lösung des Chlorhydrates mit Platinchlorid in Form eines dichten, weissen, nicht deutlich krystallinischen Niederschlages, welcher nach Umkrystallisiren aus heissem Wasser kleine Tafeln vorstellt.

0·2425 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0·0420 g Platin.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{21}NO_4CH_3Cl)_2PtCl_4$
Pt. 17·32	17·42

Das Bichromat $(C_{20}H_{21}NO_4CH_3)_2Cr_2O_7$ krystallisirt aus heissem Wasser in gelb gefärbten mikroskopischen Nadeln; Schmelzpunkt 85° .

0·2710 g Substanz gaben 0·0445 g Chromoxyd.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{21}NO_4CH_3)_2Cr_2O_7$
Cr ₂ O ₃ 16·42	16·54

Das Pikrat $(C_{20}H_{21}NO_4CH_3)(C_6H_2(NO_2)_3O)$ stellt nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol, prachtvolle goldgelbe Tafeln vor.

Der Schmelzpunkt liegt bei 205° .

0·2245 g Substanz gaben 0·0950 g Wasser und 0·4565 g Kohlensäure.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_4CH_3 \cdot C_6H_2(NO_2)_3O$
C	55·45	55·67
H	4·62	4·46

Aus diesen Resultaten geht hervor, dass die Alkylhalogenadditionsproducte des Papaverins, eines Isochinolin-Derivates, sich gegen Kalihydrat ganz ähnlich verhalten, wie die analogen Chinolinverbindungen. Claus und Huëtlin¹ erwähnen beiläufig, dass sich bei anhaltendem Kochen der Halogenadditionsproducte des Papaverins mit Kali- oder Natronhydrat, neue tertiäre alkylierte Basen gebildet hätten, deren Derivate nicht im krystallinischen Zustande erhalten werden konnten, und deren Platindoppelsalze sämmtlich Krystallwasser zu enthalten schienen.

Dem gegenüber erhielt ich, bei gleicher Behandlung der Additionsproducte des Papaverins mit Halogenalkylen, Basen, die theils dem Ammoniumhydroxyde NX_4OH , theils dem Ammoniumoxyde $(NX_4)_2O$ entsprechen.

Alle diese Körper zeigen deutlich krystallinische Structur; Salzsäure löst sie leicht auf; aus der salzsauren Lösung fällt Platinchlorid ein schön krystallisirendes, wasserfreies Doppelsalz, Kaliumdichromat scheidet sehr beständige krystallinische Dichromate ab.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 18, 1575. A. Claus und Huëtlin: Zur Kenntniss des Papaverins.