

Über Papaveraldoxim

von

Dr. Robert Hirsch.

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 10. October 1895.)

In der Literatur finden sich bisher von Ketonen der Pyridinreihe das α -Phenylpyridylketon von Skraup und Cobenzl,¹ die Papaverinsäure und die Pyropapaverinsäure von Goldschmiedt,² das β -Phenylpyridylketon von Bernthsen und Mettegang,³ die von Engler⁴ dargestellten α - und β -Methyl-Äthyl-, Propyl-, Pyridylketone, ferner von Chinolinketonen ein Methyl- und ein Äthyl-Oxychinolinketon von Friedländer und Göhring,⁵ das Acetylchinolin von Emil Fischer und Hans Kuzel,⁶ das Phenylchinaldinketon von Geigy und Königs⁷ und das von Friedländer und Eliasberg⁸ gewonnene Methylacetylchinolin.

Der einzige Repräsentant eines Isochinolinketons ist bis jetzt das von Prof. G. Goldschmiedt⁹ gelegentlich seiner Untersuchungen über Papaverin dargestellte Papaveraldin.

¹ Monatshefte für Chemie, 1883, 479.

² Monatshefte für Chemie, 1885, 381, 394.

³ Berl. Ber., XX, 1209.

⁴ Ebenda, XXIV, 2525.

⁵ Ebenda, XVI, 1838.

⁶ Ebenda, XVI, 163.

⁷ Ebenda, XVIII, 2406.

⁸ Inaugural-Dissertation, 1890.

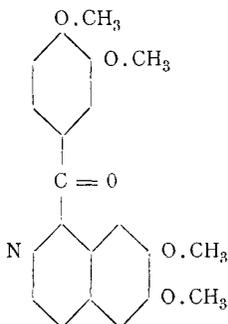
⁹ Monatshefte für Chemie, 1885, 954.

Von manchen dieser Ketone sind Oxime zwar dargestellt und beschrieben worden, doch liegt über keines der Ketoxime eine Beobachtung bezüglich der zu erwartenden stereochemischen Isomeren vor.

Ich habe es daher auf Veranlassung des Herrn Prof. Dr. Goldschmiedt unternommen, das Papaveraldoxim in dieser Richtung zu untersuchen.

Bevor ich auf die Besprechung der gefundenen Thatsachen näher eingehe, sei hier erwähnt, dass, wenn ich schon heute das Ergebniss der bisherigen, durchaus noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen veröffentliche, es mit Rücksicht auf den Umstand geschieht, dass ich diese Arbeit wegen meines Abganges vom Institute leider nicht fortsetzen kann. Dieselbe wird von anderer Seite fortgeführt werden.

Als gemischt aromatisches Keton, welchem nach Prof. Goldschmiedt folgende Formel zukommt:



enthält das Papaveraldin einen stickstoffhaltigen — den Dimethoxyisochinolin- — und einen Veratrolrest.

Das von Prof. Goldschmiedt¹ dargestellte Oxim bildete flache Nadeln und schmolz bei 245°.

Ich erhielt nach dem angegebenen Verfahren, nach welchem man 70⁰/₀ Oxim erhält, als direct gewonnenes Rohproduct, bei einigen Darstellungen, ein Oxim vom Schmelzpunkt 235°, bei einer anderen Bereitung solches, welches bei 245° schmolz, unter dem Mikroskope homogen erschien und entsprechend der

¹ Monatshefte für Chemie, 1886, 489.

Angabe Goldschmiedt's aus flachen Nadeln bestand. Die Präparate vom Schmelzpunkt 235° erwiesen sich unter dem Mikroskope als ein Gemenge von äusserst feinen Nadeln und breiten, flachen Prismen. Eisenchlorid färbte die Lösungen beider Präparate gelbroth.

Durch wiederholtes Umkrystallisiren (5—6mal) aus absolutem Alkohol gelang es, den Schmelzpunkt aller Präparate bis auf 254° zu erhöhen, die nun nur aus grossen, flachen Prismen bestanden. Um zu entscheiden, ob diese durch Umkrystallisiren erzielte Erhöhung des Schmelzpunktes nur eine Folge der Reinigung des Präparates war, oder ob hiedurch eine Umlagerung der labilen in die stabile Form des Ketoxims veranlasst worden war, wurden folgende Versuche mit Oxim vom Schmelzpunkt 235° ausgeführt.

1. Das Oxim wurde mit der dreifachen Menge absoluten Alkohols im geschlossenen Rohre 3 Stunden auf 170° erhitzt.

2. Das Oxim wurde bei gewöhnlicher Temperatur in Beckmann'scher Mischung gelöst, unter Kühlung trockenes Salzsäuregas eingeleitet und mehrere Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen.

3. Das Oxim wurde durch Einwirkung von Hydroxylaminchlorhydrat auf das Keton, ohne Zusatz von Natriumcarbonat, dargestellt.

Die Resultate sind folgende:

Bei dem Versuche 1 wurde der Schmelzpunkt des Oxims durch das Erhitzen nicht geändert.

Versuch 2 ergab nach 24 Stunden zunächst gelbe Krystalle einer Salzsäureverbindung, die abfiltrirt, zwischen Filtrirpapier getrocknet und in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat zerlegt wurden. Das so gewonnene Oxim hatte, ohne umkrystallisirt zu werden, den Schmelzpunkt 254° .

Versuch 3 lieferte nach mehrstündigem Kochen des in absolutem Alkohol gelösten Papaveraldins mit Hydroxylaminchlorhydrat, wobei die Reactionsflüssigkeit eine braune Färbung annahm, erst nachdem die Hälfte Alkohol abdestillirt worden war, braun gefärbte Krystalle von Oximchlorhydrat, die nach einmaligem Umkrystallisiren nur noch schwach gelblich gefärbt waren.

Bei der Behandlung mit Wasser dissociirt die Verbindung theilweise und das abgeschiedene Oxim schmilzt bei 232° bis 235°; zerlegt man hingegen das in verdünnter Salzsäure gelöste Oximchlorhydrat mit kohlensaurem Natron, so zeigt das so gewonnene Oxim den Schmelzpunkt von 253—254°. Das Oxim vom Schmelzpunkte 232—235° konnte nach achtmaligem Umkrystallisiren auch in ein solches, das bei 254° schmilzt, verwandelt werden.

Bekanntlich liefern nach Hantzsch¹ die stereoisomeren Oxime verschiedene Chlorhydrate, aus denen man je nach der Behandlung mit Wasser, also in saurer Lösung oder mit Alkali, die beiden Isomeren getrennt erhalten kann. Es scheint also die eine Configuration in saurer, die andere in alkalischer Flüssigkeit begünstigt zu sein.

Es ist daher die Vermuthung gerechtfertigt, dass die verschiedenen Schmelzpunkte den beiden stereoisomeren Formen des Oxims zukommen, wobei das niedrig schmelzende labile durch die besprochenen Methoden in das höher schmelzende Oxim umgewandelt wird.

Chlorhydrate der Papaveraldoxime.

Wenn man Papaveraldoxim, gleichviel von welchem Schmelzpunkte, unter Erwärmen am Wasserbade in wässriger Salzsäure auflöst, so krystallisiren nach dem Erkalten, je nach den Bedingungen, wie Mengenverhältniss des Oxims zur lösenden Salzsäure, Dauer des Erhitzens der Lösung, Temperatur, bei welcher die Verbindung ausfällt, intensiv gelbe oder weisse Chlorhydrate von in Bezug auf den Salzsäure- und Wassergehalt, je nach Umständen, wechselnder Zusammensetzung aus.

Der Umstand, dass die Chlorhydrate an der Luft Salzsäure und Wasser verlieren, so dass sie, nur zwischen Filtrirpapier getrocknet, zur Analyse verwendet werden mussten, bringt es mit sich, dass gut übereinstimmende Werthe bei den zahlreichen Analysen wasserhaltiger Substanzen, die ich ausgeführt habe, nicht erhalten werden konnten; hingegen lieferten die bei

¹ Berl. Ber. 1891, B. XXIV, 15.

110° bis zur Gewichtsconstanz getrockneten gelben und weissen Rückstände untereinander und mit der Theorie gut übereinstimmende Zahlen.

Die verschiedenen Papaveraldoximchlorhydrate wurden aus Oxim sowohl mit 1-procentiger, als auch mit 7- und 30-procentiger Salzsäure dargestellt. Die Stärke der Salzsäure übte keinen Einfluss auf den Wasser- und Salzsäuregehalt aus. Das Oxim wurde am Wasserbade nur so lange mit Salzsäure erwärmt, als zur Lösung nothwendig war; nach dem Erkalten schied sich dann das Chlorhydrat krystallinisch ab. Die Lösung ist unter allen Umständen goldgelb gefärbt. Die zahlreichen Versuche ergaben, dass sich stets aus concentrirten Lösungen (d. i. 1 Oxim : 10 Säure) unabhängig von der Concentration der Salzsäure beim Abkühlen ein hell gefärbter Syrup ausschied und gleichzeitig gelbes Chlorhydrat in feinen, seidenglänzenden, flachen Nadeln (*A*), concentrisch zu Büscheln angehäuft, krystallisirte, die sich am Filter zu einem dichten Filz zusammenlegten. Der Syrup wurde beim Verreiben mit den Krystallen ebenfalls krystallinisch, so dass die ganze Flüssigkeit zu einem Krystallbrei erstarrte. Dagegen krystallisirt aus Lösungen von geringerer als oben angegebener Concentration gewöhnlich weisses Chlorhydrat aus; nur einmal war über Nacht aus einer verdünnten Lösung auch die gelbe Modification ausgefallen, was wohl mit der langsamen und ohne Störung vor sich gegangenen Abkühlung zu erklären war. Unter dem Mikroskope erschienen die Krystalle des weissen Chlorhydrates (*B*) als rhombische, gut ausgebildete Prismen, die sich zu körnigen Aggregaten zusammenlagern.

Erhitzt man jedoch die Lösung des Oxims in Salzsäure längere Zeit am Wasserbade in einer Schale, so dass ein Theil des Lösungsmittels verdampft, so färbt sich die Lösung dunkler, die Krystallisation beginnt erst einige Stunden nach dem Erkalten und die gelben Krystalle sind wesentlich verschieden von den oben beschriebenen. Sie bilden grosse, quadratische Tafeln, die sich fest an die Wandung der Schale anlegen (*C*).

Bei dem Versuche, die Lösung von Oxim in Salzsäure ohne Verdampfung von Lösungsmittel, also am Rückfluss-

kühler längere Zeit zu kochen, wurden beim Erkalten gelbe Krystalle (*D*) von ähnlicher Beschaffenheit, wie die erst beschriebenen (*A*) erhalten. Doch zeigte sich, wie später mitgetheilt werden soll, bezüglich derselben eine Verschiedenheit mit jenen, in Bezug auf den Wassergehalt.

Genau und oft wiederholte Beobachtungen haben ergeben, dass sich stets aus concentrirten Lösungen, in denen sich die Verbindung theilweise syrupös ausscheidet, neben der Hauptmenge der gelben, nadelförmigen Modification (*A*) eine ganz geringe Menge weisser Krystalle ausschieden, die Anlass zu folgender interessanten Erscheinung gaben.

Während des Pressens dieses im Wesentlichen aus gelben Krystallen *A* bestehenden Gemisches zwischen Filtrirpapier verschwindet in dem Grade, als die Verbindung trocken wird, die gelbe Farbe und das Präparat wird weiss. Wird nun das weiss gewordene Präparat neuerlich in der Mutterlauge gelöst und krystallisiren gelassen, so fallen wieder überwiegend gelbe Krystalle aus, mit welchen das Experiment wiederholt werden kann. Es ist nachgewiesen worden, dass nur dann die gelbe Modification als solche erhalten bleibt, wenn jede Spur des weissen Chlorhydrates ausgeschlossen wird, was in einzelnen Fällen dadurch erreicht werden konnte, dass die gelben Krystalle rasch abfiltrirt wurden, nachdem die in der Regel auf der Oberfläche schwimmenden weissen Kryställchen entfernt worden waren. Doch selbst in diesen Fällen geht die trockene gelbe Verbindung (*A*) nach einigen Tagen unter Erhaltung der Krystallform, wenn auch unvollständig in die weisse (*B*) über. Werden die gelben Krystalle in der Mutterlauge mit einem Glasstabe kräftig durchgerührt, so wandelt sich die gelbe Modification (*A*) fast augenblicklich in die weisse (*B*) um, eine Umwandlung, die nach einigen Tagen auch von selbst eintritt.

Anders verhält sich die gelbe tafelförmige Verbindung (*C*), der keine weissen Krystalle beigemischt sind. Weder durch Reiben mit einem Glasstabe, noch durch längeres Stehen in der Mutterlauge wird der Übergang in die weisse Modification herbeigeführt.

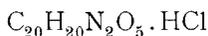
Einmal im Besitze der beiden Chlorhydrate *A* und *B*, braucht man bloss eine Lösung des Oxims in Salzsäure mit der einen

oder der anderen Modification zu impfen, um das entsprechende Chlorhydrat zur Abscheidung zu bringen. Der Unterschied der unter verschiedenen Bedingungen, wie oben geschildert, zu erhaltenden gelben Verbindungen, der sich, wie schon erwähnt, in der Krystallform offenbart, findet auch in ihrer Zusammensetzung seinen Ausdruck.

Sämmtliche Verbindungen verlieren schon beim Stehen im Exsiccator Wasser und einen Theil der Salzsäure. Während die gelbe nadelförmige Verbindung (A) beim Erhitzen auf 110° fast vollständig weiss wird, nimmt die gelbe tafelförmige (C) bei dieser Temperatur eine intensivere Gelbfärbung an.

Die weisse Modification wird beim Erhitzen theilweise gelb, so dass der Rückstand nicht homogen erscheint.

Sämmtliche Trockenrückstände, von welchen vorgreifend mitgetheilt werden soll, dass sie die Zusammensetzung



haben, schmelzen unscharf zwischen 181—200°. Alle frisch bereiteten, zwischen Filtrirpapier getrockneten Chlorhydrate sind in Wasser, absolutem Alkohol leicht löslich (die gelben Salze schneller als die weissen), in Äther sind beide unlöslich, so dass dieselben aus concentrirter alkoholischer Lösung durch Äther ausgefällt werden können.

Die Trockenrückstände, gleichviel aus welchem Salze sie erhalten wurden, lösen sich nicht unzersetzt in Wasser, sie dissociiren unter Abscheidung von Oxim in gleicher Weise. Der Schmelzpunkt der so abgeschiedenen Oxime schwankt zwischen 245 und 248°.

Untersuchung des gelben nadelförmigen Chlorhydrates (A).

Die Verbindung schmilzt bei 80—86° im Krystallwasser, bei 109° tritt Gasentwicklung ein, bei weiterem Erhitzen erstartet die Substanz wieder, um wieder bei 210—230° unter Gasentwicklung und Zersetzung zu schmelzen. Zur Analyse wurden die Substanzen, da sie alle, wie bereits erwähnt, schon beim Stehen an der Luft Salzsäure und Wasser abgeben, immer, auch die nachstehend beschriebenen, in gleicher Weise so lange zwischen Filtrirpapier gepresst und durch wiederholtes

Zerkleinern der Substanz neue Oberflächen geschaffen, bis die Verbindung trocken zu sein schien.

Von den nachstehenden Bestimmungen beziehen sich I, II und III auf Substanz von einer Darstellung, zu den übrigen wurde jedesmal Substanz von anderer Darstellung verwendet. Zur Wasserbestimmung wurde die zwischen Filtrirpapier getrocknete Substanz im Wasserstoffstrome im Luftbade auf 110° bis zur Gewichtsconstanz erhitzt. Im vorgelegten Wasser wurde die Salzsäure titrimetrisch bestimmt und vom Gesamtverlust abgezogen.

- I. 0·3012 g Substanz gaben 0·4075 g Kohlendioxyd und 0·1985 g Wasser.
 II. 0·2360 g Substanz gaben 0·0963 g Chlorsilber.
 III. 0·5050 g Substanz bis zur Gewichtsconstanz auf 110° im Wasserstoffstrome erhitzt, verloren 0·1807 g an Gewicht, wovon auf Salzsäure 0·01825 g entfielen, welche durch Titration des vorgeschlagenen Wassers ermittelt wurden.
 IV. 0·5289 g Substanz bis zur Gewichtsconstanz auf 110° erhitzt, verloren 0·1950 g an Gewicht, wovon auf Salzsäure 0·0182 g entfielen.
 V. 0·7405 g Substanz bis zur Gewichtsconstanz auf 110° erhitzt, verloren 0·2440 g an Gewicht, wovon 0·0230 g auf Salzsäure entfielen.

In 100 Theilen:

	Gefunden				
	I	II	III	IV	V
C	36·88	—	—	—	—
H	7·30	—	—	—	—
HCl	—	10·28	—	—	—
H ₂ O	—	—	32·17	33·11	29·84

Berechnet für	
$C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot 2HCl + 12H_2O$	
C	36·52
H	7·00
HCl	11·11
H ₂ O	32·87

Aus diesen Analysen ist es wohl gestattet, den Schluss zu ziehen, dass das Chlorhydrat *A* 2 Moleküle Salzsäure und 12 Moleküle Krystallwasser enthält. Es ist demnach sowohl an dem Stickstoff des Isochinolins, als auch an die Oximgruppe Salzsäure hinzugetreten.

Dass die Analysen insbesondere im Wasser und Salzsäuregehalt nicht besonders gut mit den theoretischen Werthen übereinstimmen und auch untereinander etwas grosse Differenzen zeigen, ist dem bereits erörterten Umstande zuzuschreiben, dass es kaum möglich ist, lufttrockene, aber nicht verwitterte Substanz zur Analyse zu bringen. Überdies kommt hier vielleicht auch noch in Betracht, dass dem Salze wahrscheinlich, unter Umständen, auch solches von geringerem Wassergehalte in kleiner Menge beigemischt sein könnte.

Die Analysen der fast rein weissen Trockenrückstände obiger Salze ergaben folgende Resultate:

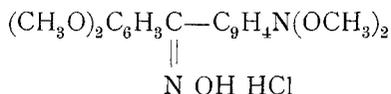
- I. 0·2043 g Substanz gaben 0·4450 g Kohlendioxyd und 0·0998 g Wasser.
- II. 0·3130 g Substanz gaben 0·1069 g Chlorsilber.
- III. 0·2925 g Substanz gaben 0·0961 g Chlorsilber.
- IV. 0·2892 g Substanz gaben 17·6 cm^3 feuchten Stickstoff bei 14·5° C und 737 mm Barometerstand.

In 100 Theilen:

	Gefunden				Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl$
	I	II	III	IV	
C	59·37	—	—	—	59·33
H	5·42	—	—	—	5·19
HCl	—	8·66	8·36	—	9·02
N	—	—	—	6·92	6·92

Der weisse Trockenrückstand obigen Salzes ist demnach wasserfreies Oximchlorhydrat von der empirischen Formel $C_{20}N_2H_{20}O_5 \cdot HCl$. Da Papaveraldinchlorhydrat beim Erhitzen auf

110° schon leicht sämtliche Salzsäure verliert, so dürfte der Substanz wohl nachstehende rationelle Formel



zukommen.

Dieser Rückstand beginnt bei 195° zu schmelzen, weiter erhitzt tritt bei 210° Braunfärbung ein.

Untersuchung des gelben, in rhombischen Tafeln krystallisierenden Oximchlorhydrats (C).

Die Verbindung schmilzt bei 95°, bei 110° tritt Gasentwicklung unter starker Gelbfärbung ein; noch weiter erhitzt, wird die geschmolzene Masse bei 210° unter Braunfärbung zersetzt. Auch hier musste wegen der Schwierigkeit trockene und andererseits unverwitterte Substanz zur Analyse zu bringen, wie bei den Analysen von A die abfiltrirte Substanz, nachdem sie scharf zwischen Filtrirpapier gepresst worden war, direct verwendet werden.

Die Bestimmungen I, III, V beziehen sich auf Substanz derselben Darstellung, II, IV auf solche einer zweiten und VI auf Substanz einer dritten Bereitung.

- I. 0·2910 g Substanz gaben 0·5065 g Kohlendioxyd und 0·1490 g Wasser.
- II. 0·2427 g Substanz gaben 11 cm³ feuchten Stickstoff bei 16·5° C. und 751·6 mm Barometerstand.
- III. 0·2580 g Substanz gaben 0·1365 g Chlorsilber.
- IV. 0·3031 g Substanz gaben 0·1615 g Chlorsilber.
- V. 0·3360 g Substanz verloren bis zur Gewichtsconstanz auf 110° erhitzt 0·655 g an Gewicht, wovon auf Salzsäure 0·0182 g entfielen.
- VI. 0·4113 g Substanz bis zur Gewichtsconstanz auf 110° getrocknet, verloren 0·0906 g an Gewicht, wovon auf Salzsäure 0·0255 g entfielen.

In 100 Theilen:

	Gefunden					
	I	II	III	IV	V	VI
C	47·45	—	—	—	—	—
H	5·67	—	—	—	—	—
N	—	5·21	—	—	—	—
HCl	—	—	13·44	13·49	—	—
H ₂ O	—	—	—	—	14·0	15·81

Berechnet für	
$C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot 2HCl + 4H_2O$	
C	46·78
H	5·65
N	5·45
HCl	14·23
H ₂ O	14·08

Aus diesen Analysen, welche, wie zu erwarten war, aus den bereits hervorgehobenen Gründen keine scharf stimmenden Zahlen ergaben, ist zu entnehmen, dass dieses Salz, das immer unter den oben angegebenen Versuchsbedingungen entsteht, sich von dem erstbeschriebenen (*A*) durch den Krystallwassergehalt unterscheidet. Bemerkenswerth ist, dass beim Trocknen des Salzes bei 110°, also bei derselben Temperatur, welche auch bei *A* eingehalten wurde, Rückstände erhalten wurden, welche nach den untenstehenden analytischen Bestimmungen dieselbe Zusammensetzung wie jene von *A* haben, aber intensiv gelb gefärbt sind, während jene weiss wurden.

Diese gelben Rückstände schmelzen bei 170°, bei 180° tritt Gasentwicklung und Dunkelfärbung ein.

I. 0·3169 g Substanz gaben 0·1090 g Chlorsilber.

II. 0·2592 g Substanz gaben 0·0889 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{20}H_{20}N_2O_5HCl$
HCl	8·71	8·72	9·02

Untersuchung des Papaveraldoximchlorhydrats (D).

Das ebenfalls gelbgefärbte Chlorhydrat war entstanden, als Papaveraldoxim vom Schmelzpunkt 238° mit wässriger 7% Salzsäure 5 Stunden am Rückflusskühler gekocht worden war. Es stellte kleine nadelförmige Krystalle dar, die äusserlich dem Chlorhydrate A sehr ähnlich waren, die aber, wie die Analyse zeigt, einen bedeutend geringeren Salzsäure- und Wassergehalt hatten.

- I. 0.2460 g Substanz gaben 0.4700 g Kohlendioxyd und 0.1298 g Wasser.
 II. 0.2043 g Substanz auf 130° bis zur Gewichtskonstanz erhitzt, verloren 0.0316 g an Gewicht, wovon auf Salzsäure 0.0089 g entfielen.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_5.HCl+3H_2O$
	I	II	
C	52.07	—	52.34
H	5.85	—	5.88
H ₂ O	—	11.09	11.77

0.1727 g überwiegend gelber Trockenrückstand gaben 0.0433 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_5.HCl$
HCl	6.36	9.02

Die grosse Differenz im Chlorgehalte dürfte im folgenden seine Erklärung finden:

Da das Chlorhydrat beim Erhitzen auf 110° an der der Flamme zugewendeten Seite des die Substanz enthaltenden Schiffchens weiss geworden war, wurde versucht, ob durch stärkeres Erhitzen die Substanz ganz weiss zu erhalten wäre, was selbst bei 130° nicht erreicht wurde; hiebei hatte sich ein weiterer Gewichtsverlust ergeben.

Rechnet man nun zu dem, direct im Rückstande gefundenen Salzsäuregehalt, jenen hinzu, welcher beim Erhitzen der wasserhältigen Substanz entwichen und durch Titration des vorgeschlagenen Wassers ermittelt worden war, so ergibt sich, auf trockene Substanz bezogen, nachstehender Gesamtchlorgehalt.

Die bei Analyse II gewogene Substanz = $0\cdot2043\text{ g}$ lieferte im Wasserstoffstrom erhitzt $0\cdot00894\text{ g}$ Chlorwasserstoffsäure, im Rückstande $0\cdot0110\text{ g}$ Salzsäure, daher im Ganzen $0\cdot0199\text{ g}$, welche, auf Rückstand plus beim Erhitzen entwichene Salzsäure bezogen, ergibt:

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für	
		$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{HCl}$	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\cdot 2\text{HCl}$
HCl	10·97	9·02	15·26

Mit Rücksicht auf die geringe Menge Substanz, welche für die Chlorbestimmung noch zur Verfügung stand, auf die Ungenauigkeit, welche der Titration bei so kleinen Quantitäten anhaftet, auf die schon wiederholt erwähnten, in der Natur dieser Verbindungen gelegenen Schwierigkeiten bei der Abwägung derselben, ist man wohl auf Grund der Analysen trotz der nicht befriedigenden Übereinstimmung im Chlorgehalte anzunehmen berechtigt, dass unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen ein Salz von der Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{HCl} + 3\text{H}_2\text{O}$ entstehe.

Untersuchung des weissen Oximchlorhydrates (B).

Diese in Bezug auf ihre Entstehungsbedingungen und auf ihr Aussehen bereits beschriebene Substanz sintert bei 90° und schmilzt bei 220° — 225° unter Gelbfärbung und Gasentwicklung. Es wurde festgestellt, dass die Substanz im Exsiccator bis zur Gewichtsconstanz getrocknet $18\cdot56\%$ an Gewicht verliert und dass dabei nicht nur Wasser, sondern auch Salzsäure fortgeht.

- I. 0·3050 g zwischen Filtrirpapier getrocknete Substanz gaben 0·4558 g Kohlendioxyd und 0·1930 g Wasser.
- II. 0·6073 g zwischen Filtrirpapier getrocknete Substanz verloren beim Erhitzen auf 110° bis zur Gewichtsconstanz 0·1988 g an Gewicht, wovon auf Salzsäure 0·0113 g entfielen.
- III. 0·2778 g Substanz, zwischen Filtrirpapier getrocknet, verloren bis zur Gewichtsconstanz auf 110° erhitzt 0·0915 g an Gewicht, wovon 0·0058 g auf Salzsäure entfielen.
- IV. 0·3432 g zwischen Filtrirpapier getrocknete Substanz gaben 0·1173 g Chlorsilber.
- V. 0·2443 g zwischen Filtrirpapier getrocknete Substanz gaben 0·0819 g Chlorsilber.
- VI. 0·3162 g zwischen Filtrirpapier getrocknete Substanz gaben 0·1316 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden					
	I	II	III	IV	V	VI
C	40·75	—	—	—	—	—
H	7·01	—	—	—	—	—
H ₂ O	—	30·87	34·43	—	—	—
HCl	—	—	—	8·68	8·51	8·85

Berechnet für	
C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ HCl+10H ₂ O	
C	41·66
H	7·01
H ₂ O	30·79
HCl	6·24

Von diesen Bestimmungen stammen I, II und IV von Substanz derselben Darstellung, während III, V und VI von drei anderen Bereitungen stammen. Es scheint also, dass dieses weisse Chlorhydrat nur 1 Molekül Salzsäure und 10 Moleküle Krystallwasser enthalte; möglicherweise ist demselben eine kleine Menge einer Verbindung, die 2 Moleküle Salzsäure enthält, beigemischt oder haftet ihnen etwas freie Salzsäure an.

Die Analysen der gelblich-weissen Trockenrückstände, die bei 185—187° schmelzen, ergaben folgende Resultate:

- I. 0·1695 g Substanz gaben 0·3682 g Kohlendioxyd und 0·0841 g Wasser.
 II. 0·2250 g Substanz gaben 0·0765 g Chlorsilber.
 III. 0·1858 g Substanz gaben 0·0655 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl$
	I.	II.	III.	
C.....	59·23	—	—	59·33
H.....	5·48	—	—	5·19
HCl.....	—	8·63	8·91	9·02

Dieser schwach gelbliche Trockenrückstand des weissen Chlorhydrat $C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot HCl + 3H_2O$ (*B*) hat demnach dieselbe Zusammensetzung wie der weisse Trockenrückstand des gelben Salzes $C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot 2HCl + 12H_2O$ (*A*) und wie der gelbe Rückstand des ebenfalls gelben Salzes $C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot 2HCl + 4H_2O$ (*C*). Die Rückstände unterscheiden sich auch durch ihre Schmelzpunkte, und zwar liegt derjenige des schwach gelblich gefärbten, aus dem weissen Salze *B* erhaltene bei 185—187°, während der gelbe Rückstand aus *C* bei 170°, der weisse aus *A* bei 195—210° beobachtet wurde. Vielleicht ist, darauf deutet Färbung und Schmelzpunkt hin, der Rückstand von *C* ein Gemenge jener von *A* und *B*.

Versuch der Configurationsbestimmung des Papaveraldoxims vom Schmelzpunkte 235°.

I. Umlagerungsversuch mit Phosphorpentachlorid nach der von Hantzsch¹ angegebenen Methode.

2 g fein gepulvertes Oxim wurden in 100 cm^3 absolut trockenen Äthers suspendirt und unter Kühlung und öfterem Schütteln Phosphorpentachlorid in kleinen Portionen so lange

¹ Berl. Ber., XXIV, S. 13.

hinzugesetzt, bis ein grösserer Überschuss am Boden des Gefässes sichtbar wurde (3 g). Die Einwirkung des Phosphorpentachlorids begann alsbald, was an der Gelbfärbung des Äthers, wie auch an der des aufgeschlemmten Oxims ersichtlich war. Zur rascheren Beendigung dieser Reaction wurde das Reaktionsgemisch in einem Schüttelapparate 48 Stunden hindurch in fortwährender Bewegung erhalten. Das ungelöst gebliebene Product war nach dieser Zeit intensiv roth, der Äther schwach gelblich gefärbt. Der Äther hinterliess nach dem Destilliren am Wasserbade einen Rückstand, der stark nach Phosphoroxchlorid und Salzsäure roch. Das lufttrockene rothe, wie Mennige aussehende Reactionsproduct, dem noch Phosphorpentachlorid beigemengt war, wurde nun tropfenweise mit destillirtem Wasser versetzt, wobei Salzsäureentwicklung stattfand. Das Product nahm eine blutrothe Färbung an, ging theilweise in Lösung, fiel jedoch bei grösserem Wasserzusatz wieder als orangerother Niederschlag aus, der abgesaugt, gewaschen und auf Thon getrocknet wurde. Dieser Körper färbte sich bei 170° hellgelb, bei 215° weiss und schmolz bei 238° unter starker Gasentwicklung und gleichzeitiger Zersetzung. Er löste sich in absolutem Alkohol beim Kochen mit orangerother Farbe und krystallisirte nach dem Erkalten in gelben Nadeln aus, welche sich bei 238° dunkel färben und bei 244° unter Zersetzung schmelzen. Die Verbindung enthält Chlor, welches, sowohl durch Kochen mit Wasser, als durch Verreiben mit Natronlauge, der Verbindung entzogen werden kann. Zur quantitativen Chlorbestimmung dieser Verbindung wurde mit chlorfreier Natronlauge dreimal gekocht und die Salzsäure im Filtrat mit Silbernitrat gefällt.

Nachstehende Analyse zeigt, dass die Substanz, welche gewiss verschieden von diesen, denselben Chlorgehalt hat, wie die Trockenrückstände der Oximchlorhydrate; dies musste erwartet werden, wenn die Beckmann'sche Umlagerung stattgefunden hatte; das entstandene Umlagerungsproduct musste noch die Fähigkeit haben, am Isochinolinstickstoff Salzsäure zu fixiren.

0·5000 g Substanz gaben 0·1687 g Silberchlorid.

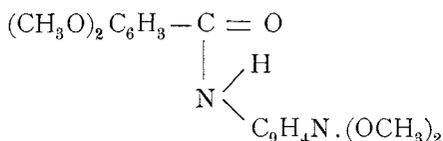
In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_3HCl$
HCl	8·54	9·02

Der Schmelzpunkt der durch Natronlauge abgeschiedenen schwach gelb gefärbten Substanz liegt bei 170°.

Die Verbrennung ergab Zahlen, wie sie den durch die Beckmann'sche Umlagerung zu erwartenden, dem Oxime isomeren Körpern

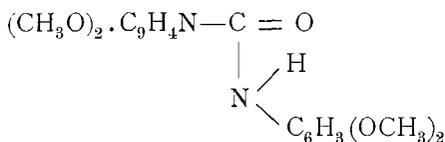
I.



Veratrumsäure-*B*-2, 3-Dimethoxyisochinolyamid

oder

II.



B-2, 3-Dimethoxyisochinolin-carbonsäure-Veratrylamid

zukommen mussten.

0·1726 g Substanz gaben 0·4115 g Kohlendioxyd und 0·0825 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{20}N_2O_3$
C	65·0	65·21
H	5·31	5·43

Um zu erfahren, welche der beiden Formeln dem vorliegenden Körper entspricht und hiedurch die Configuration des niedrig schmelzenden Oxims festzustellen, wurde die Substanz mit concentrirter Salzsäure vom spec. Gew. 1·15 vier Stunden

im geschlossenen Rohr auf 160° erhitzt, um die hydrolytische Spaltung herbeizuführen. Der Inhalt war dunkel gefärbt und bis auf einen geringen schwarzen Rest war Alles in Lösung gegangen. Im Rohr war starker Druck vorhanden, das entweichende Gas färbte die Gasflamme grün (Chlormethyl); in Barytwasser geleitet, entstand Trübung.

Die stark saure Reactionsflüssigkeit wurde mit Wasser verdünnt und in Kohlensäureatmosphäre mit Äther bis zur Erschöpfung behandelt. Die röthlich gefärbten ätherischen Auszüge wurden vereinigt und der Äther am Wasserbade abdestillirt, der schmierigbraune Rückstand wurde mit Wasser in einer Kohlensäureatmosphäre gekocht, von unlöslichen schwarzen Flocken filtrirt, das Filtrat mit Äther abermals ausgeschüttelt, dieser dann im Vacuum eingedunstet, wobei gelblich gefärbte, krystallinische Nadeln in geringer Menge zurückblieben.

Diese Nadeln sind in Wasser leicht löslich und wurden durch nachstehende Reactionen als mit Brenzcatechin identisch erkannt.

1. Eisenchlorid färbt die Lösung smaragdgrün, bei Zusatz von Ammoniak schlägt die Färbung in Roth über.

2. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird in der Kälte reducirt.

3. Fehling'sche Lösung wird erst beim Kochen reducirt.

4. Bleizucker erzeugt keinen Niederschlag.

5. Bleiessig erzeugt einen weissen Niederschlag.

Dieser Befund bestätigte die schon a priori naheliegende Vermuthung, die durch die Beobachtungen beim Öffnen der Druckröhren bestätigt wurde, dass die Salzsäure bei der Versuchstemperatur nicht nur hydrolytische Spaltung des Umlagerungsproductes, sondern auch Abspaltung der Methoxylgruppen bewirken werde.

Es musste daher aus dem der Formel I entsprechenden Veratrumsäure-*B*-2-, 3-Dimethoxylochinolinamid, Veratrumsäure und dann aus dieser Protocatechusäure, schliesslich Brenzcatechin gebildet worden sein. Ein besonderer Versuch zeigte, dass Protocatechusäure bei 160° mit Salzsäure derselben Concentration wie die angewendete, in der That in Kohlendioxyd und Brenzcatechin zersetzt werde. Leider konnte aus

der Reaktionsmasse weder aus saurer, noch alkalischer Lösung sonst ein brauchbares Product isolirt werden, da in Folge der Abspaltung von Methyl der Methoxylgruppen, hydroxylhältige Spaltungsproducte entstanden waren, die selbst in sehr verdünnter Lösung sehr intensive Farbenreactionen mit Eisenchlorid gaben, aber nahezu schwarz gefärbt waren und absolut keine Neigung zur Krystallisation zeigten.

Mit Rücksicht auf die nur geringe Menge Brenzcatechin, welche nachgewiesen werden konnte, ist ein sicherer Schluss auf die Configuration des in Arbeit genommenen Oxims nicht zulässig, da ja möglicherweise auch alle vier Spaltungsproducte, welche hier in Betracht kommen, entstanden sein können und drei hievon sich in Folge der Nebenwirkung, welche die Salzsäure ausübt, der Beobachtung entzogen haben konnten.

Ähnlichen Erfolg hatte auch ein Versuch durch Anwendung von Beckmann'scher Mischung (mit Salzsäure gesättigter Eisessig und Essigsäureanhydrid) in der Hitze, die Configuration des Oxims zu bestimmen. Auch hier konnte nur Brenzcatechin nachgewiesen werden. Bei der Behandlung des Oxims (Schmelzpunkt 235°) mit Schwefelsäure, die mit einem Drittel ihres Gewichtes Wasser verdünnt worden war, wurde nach 3 Minuten langem Erwärmen im Wasserbade im Filtrate der verdünnten Lösung, aus welcher sich ein gelbes Sulfat — wahrscheinlich saures Papaveraldinsulfat — ausgeschieden hatte, durch Natriumcarbonat noch unverändertes Oxim nachgewiesen. Dasselbe wurde durch das typische Verhalten — Umwandlung seines gelben Chlorhydrates durch Rühren mit einem Glasstabe in das weisse — erkannt. Der Versuch wurde daher wiederholt, jedoch 10 Minuten lang am Wasserbade erhitzt. Jetzt konnte nur mehr Papaveraldin aus der Lösung isolirt werden.

Papaveraldylamin.

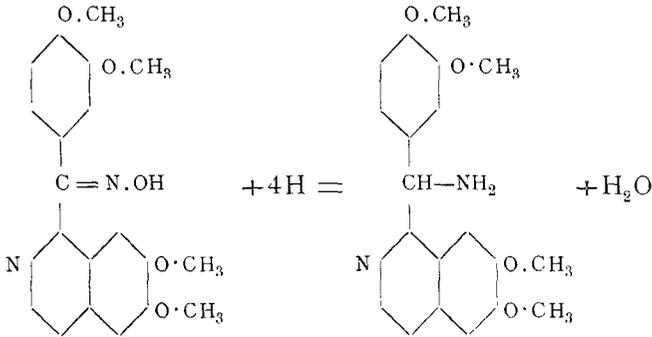
Aldoxime wie Ketoxime geben, wie dies zuerst H. Goldschmidt¹ nachgewiesen hat, bei der Reduction primäre Amine.

Es ist mir gelungen, auch das Papaveraldoxim in saurer Lösung mit Natriumamalgam zu reduciren und ich gelangte so zu einer Base, dem Papaveraldylamin, die ein grösseres

¹ Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft, XIX, 3232.

Interesse verdient, weil durch die Reduction das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe assymetrisch wird.

Die neue Base muss nach folgender Gleichung entstanden sein:



2 g Oxim vom Schmelzpunkte 235° wurden in 300 cm³ absoluten Alkohol gelöst und in die klare, farblose, abgekühlte Lösung, die durch successiven Zusatz von Eisessig stets sauer erhalten wurde, bei gewöhnlicher Temperatur nach und nach 200 g 2¹/₂procentiges Natriumamalgam eingetragen. Die Reduction dauerte 5 Stunden. Die Reactionsflüssigkeit war schwach gelblich gefärbt und gegen Ende der Reaction konnte eine Erwärmung auf 35° constatirt werden. Die vom Quecksilber und vom ausgeschiedenen essigsauren Natron befreite alkoholische Lösung wurde auf ein Drittel des Volumens eingeeengt und in die dreifache Menge Wasser gegossen. Dann wurde mit kohlensaurem Natron bis zur alkalischen Reaction versetzt, wobei sich ein gelber Körper, theils schmierig, theils flockig abschied, der beim Schütteln mit Äther in diesen überging. Der ätherische Auszug wurde über calcinirter Pottasche getrocknet und ein Theil mit trockenem Salzsäuregas behandelt. Es fiel ein gelblich weisser voluminöser Niederschlag aus, der abfiltrirt und im Vacuum getrocknet, analysirt wurde.

0·4980 g Substanz gaben 0·1910 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ HCl
HCl	9·70	9·34

Das Chlorhydrat ist in Wasser und absolutem Alkohol leicht löslich.

Um die freie Base zu gewinnen, wurde der Äther vom anderen Theile der Lösung am Wasserbade abdestillirt, wobei ein gelbbraunes, durchsichtiges, vanillenartig riechendes Öl zurückblieb, das im Luftpumpenexsiccator zu einer durchsichtigen, gelbbraunen Masse erstarrte. Der Körper ist in absolutem Alkohol und Äther leicht löslich und schmilzt bei 80—85° unter Aufschäumen.

Nachfolgende Kohlen- und Wasserstoffbestimmung zeigt, dass thatsächlich die freie Base vorlag.

0·1490 g Substanz gaben 0·3720 g Kohlendioxyd und 0·0890 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{22}N_2O_4$
C	68·05	67·79
H	6·57	6·21

Die salzsaure Lösung der Base gab mit Platinchlorid sofort einen gelben flockigen Niederschlag, der mit Rücksicht auf die geringe Menge, die zur Verfügung stand, nicht analysirt werden konnte.
