Ueber Phenolbetaïne aus Papaverin;

von *Herman Decker* und *Georges Dunant*.

(Eingelaufen am 10. December 1907.)

Allgemeiner Theil.

Der Eine von uns hat gemeinsam mit Klauser¹⁾ vor zwei Jahren nachgewiesen, dass den bei Einwirkung von Alkalien auf die Halogenalkylate des Papaverins ausfallenden gelben Basen (Isopapaverine) die Formel (I) zukommt. Wie damals gezeigt wurde, gehen diese Basen beim Lösen in Wasser mit Leichtigkeit in die farblosen Ammoniumhydroxyde (II) zurück, die bei Zusatz von Alkalien oder beim Abdampfen wiederum in erstere übergehen:

Oxydation in alkalischer Lösung spaltete die Isopapaverinbasen in N-Alkyldimethoxyisochinolone einerseits und Veratrum-säure andererseits, was den Beweis für obige Formel lieferte. Später wurde nachgewiesen²⁾, dass diesem Verhalten eine allge-

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 520.

²⁾ H. D. und Th. Hock, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1566;
H. D. und O. Koch, ebenda **38**, 1740. H. D., Ueber die Be-

meine, bei den in α - oder γ -Stellung alkylsubstituirten Pyridinen, Isochinolinen u. s. w., sich wiederholende Reaction zu Grunde liegt.

Damit schien das Problem der Einwirkung von Alkalien auf die Jodalkylate des Papaverins erschöpft zu sein. Die Papaveriniumhydroxyde von Goldschmiedt und Stransky³⁾ glaubten Decker und Klauser⁴⁾ als durch Oxydations- und Zersetzungsproducte verunreinigte Isopapaverinbasen ansprechen zu dürfen. Diese Auffassung hat sich jedoch nicht bestätigt, wie aus Folgendem zu ersehen ist.

Als nämlich bald darauf Pschorr⁵⁾ gefunden hatte, dass die entsprechende Isobase aus Nitropapaverinjodmethylat durch Einwirkung von Alkalien eine Spaltung in Isochinolonbase und Nitrohomoveratrol erleidet, versuchten wir die gleiche Spaltung bei den nicht substituirten Papaverinjodalkylaten durchzuführen. Wir kamen zwar nicht zum Ziele, isolirten aber bei Gelegenheit diesbezüglicher Versuche neue, von den Isobasen total verschiedene, krystallinische Basen, deren Untersuchung den Gegenstand vorliegender Arbeit bildet. Es stellte sich bald heraus, dass diese Basen, durch andere Körper verunreinigt (wie aus dem Vergleiche der Schmelzpunkte zu ersehen ist), den Hauptbestandtheil der von Goldschmiedt und Stransky als Methylpapaveriniumhydroxyd und Aethylpapaveriniumoxyd vor 18 Jahren beschriebenen Präparate gebildet hatten, wie wir uns auch bei der genauen Wiederholung der Experimente der Wiener Chemiker überzeugen konnten.

Es wurde auch durch den Vergleich mit den zu diesem Zwecke bereiteten quaternären Alkylpapaveriniumsalzen mit

ziehungen des doppelt gebundenen Kohlenstoffs zum Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, ebenda **38**, 2494; vergl. auch **37**, 3397 und **37**, 3809.

³⁾ Monatsh. f. Chem. **9**, 752--758; **10**, 678, 688.

⁴⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 531.

⁵⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 1926.

aller Sicherheit festgestellt, dass letztere von den Salzen der neuen Basen durchaus verschieden sind.

Die Wiener Chemiker sind also das Opfer eines Irrthums oder einer Verwechselung geworden, als sie die beiden Reihen von Salzen für identisch erklärten. Ihre Angaben über die quaternären Papaveriniumsalze, welche in die Handbücher übergegangen sind, lassen in der Mehrzahl der Fälle keinen Zweifel darüber, dass ihren Präparaten die neuen Basen zu Grunde lagen.

Die Verbrennungen⁶⁾ der Basen und Salze gaben anfangs keinen befriedigenden Aufschluss über die Constitution derselben. Erst die Methoxylbestimmungen lieferten uns feste Anhaltspunkte über die Zusammensetzung der Basen. Es stellte sich nämlich heraus, dass von den vier Methoxylen des Papaverins nur noch *drei* übrig geblieben waren. Sofort vermutheten wir, dass die neuen Basen einer Klasse von Körpern zugehören, die der Eine von uns schon früher⁷⁾ unter den Händen gehabt hat, nämlich der Klasse der von Peter Gries entdeckten *Phenolbetaïne*. Es hat sich ein Methoxyl verseift und die gebildete Phenolgruppe unter Austritt von Wasser mit dem basi-

⁶⁾ Die Verbrennungen liefern bei etwas raschem Gange leicht viel zu niedrige (bis zu 2 pC.) Werthe für Kohlenstoff und zu hohe für Stickstoff, ein Verhalten, das bei Papaverinderivaten öfters beobachtet worden ist. Wir führen es auf die Bildung von *Methan* zurück, die bei Verbindungen mit zwei benachbarten Methoxylen verständlich erscheint. Die Wiener Chemiker haben nach einer Notiz in ihrer letzten Abhandlung unter Benutzung der Methode von Blau verbrannt; da hierbei Methan noch leichter als bei der gewöhnlichen Anordnung durchgehen kann, ist darin auch zum Theil die Ursache der grossen Abweichung mancher ihrer Zahlen von der wirklichen Zusammensetzung der analysirten Körper zu suchen.

⁷⁾ H. D. und Harry Engler, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1170.

schen Ammoniumhydroxyl zu einem inneren Salze, dem *N-Alkyl-norpapaveriniumbetain*⁸⁾, abgesättigt.

Diese Auffassung fand in der weiteren Untersuchung ihre vollständige Bestätigung. Schon Peter Gries⁹⁾ hatte gefunden, dass Jodmethyl sich an seine Phenolbetaine unter Bildung der quaternären Ammoniumsalze der Anisidine anlagert, dass also das Halogen an den Stickstoff, das Methyl an den Sauerstoff geht. Dementsprechend haben wir durch energische Einwirkung von Jodmethyl auf *N-Methyl-norpapaveriniumbetaine* glatt wiederum Papaverinjodmethylat zurückerhalten. Das homologe *N-Aethyl-norpapaveriniumbetain* ging bei der Einwirkung von Jodmethyl in das Jodäthylat des Papaverins zurück. Es ist dieser letzte Fall insofern für die Alkaloidchemie bemerkenswerth, als die Einwirkung von Jodmethyl zu einem Jodäthylat führt. Die Einwirkung von Jodäthyl auf die beiden Betaine führte in beiden Fällen zu neuen quaternären Jodiden, welche sich von einem noch unbekannten „Homopapaverin“ ableiten. Letzteres kann aus dem Papaverin entstanden gedacht werden, dadurch, dass eine Methoxylgruppe durch eine Aethoxylgruppe ersetzt worden ist.

⁸⁾ Zur Nomenclatur: Für das vollkommen entmethylierte Papaverin hat sich der Name „Papaverolin“ vollständig eingebürgert. Bezeichnungen wie „Betaïn des *N-Methyl-O-trimethylpapaverolins*“ oder „*N-Aethyl-O-trimethylpapaverolin*“ sind aber weder kurz noch klar. Wir haben deshalb in dieser Abhandlung für *O-Trimethylpapaverolin* die Bezeichnung „*Norpapaverin*“ eingeführt, danach heisst der erste der genannten Körper jetzt „Betaïn des *N-Methylnorpapaverins*“, für den zweiten schreiben wir einfach „*Homopapaverin*“

* Die Klammer soll andeuten, dass die wechselseitige Stellung der Radicale noch unbestimmt ist.

⁹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, 246, 649 (1880).

Wir benutzten diese Homopapaverinderivate, um uns über die Stellung der freien Oxygruppe im Norpapaverin zu orientiren. Zu diesem Zwecke führten wir nach einer früher von uns angegebenen Methode durch Hineinwerfen¹⁰⁾ des festen Homopapaveriumjodmethyldates Salpetersäure in das quarternäre Salz des Nitrohomopapaverins über und unterwarfen dieses der Pschorr'schen Spaltung im Sinne folgender Gleichungen:

Es gelingt, dasselbe bekannte *Nitrohomoveratrol* (III) zu isoliren, das aus dem Nitropapaverin entsteht.

Dadurch ist der Nachweis geliefert, dass es eins der beiden Methoxyle im *Isochinolinkerne* ist, welches durch Aethoxyl ersetzt worden ist, und es bleibt für die in Frage stehenden Phenolbetaine nur noch die Wahl zwischen den zwei Formeln übrig:

Von der Entscheidung dieser Detailfrage haben wir vorläufig abgesehen.

¹⁰⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **38**, 1275.

Die Bildung von Phenolbetainen durch Einwirkung von Alkali auf die quaternären Salze unter Verseifung eines Methoxyls ist neu. Das stark alkalische Hydroxyl der quaternären Base bewirkt diese intramolekulare Verseifung. Die Concentration der Natronlauge¹¹⁾ muss so gewählt werden, dass die Base als Papaveriniumhydroxyd in Lösung vorhanden ist; eine zu starke Natronlauge würde die Isopapaverinbase erzeugen und der Reaction eine andere Richtung geben.

Das aus dem Papaverinjodmethylat entstehende N-Methylnorpapaveriniumbetain ist mit dem Papaverin isomer; ebenso die Salze der beiden. Bemerkenswerth ist nun für den Chemiker, der sich mit der Erforschung der Constitution natürlicher Alkalöide beschäftigt, dass aus diesen beiden Isomeren durch Jodmethyladdition dasselbe Papaverinjodmethylat entsteht. Würde ein derartiges Betain in der Natur vorkommen, oder durch irgend eine Reaction aus einem natürlichen Alkalöid entstehen, so würde man es seinem ganzen Verhalten nach zu den tertiären Basen rechnen und ihm die Formel des isomeren Papaverins zuschreiben. Es entsteht ja auch bei der andauernden Einwirkung von Alkalien auf Jodmethylate, d. h. bei einer Reaction, die gewöhnlich zu tertiären Basen führt (also unter den Bedingungen der sogenannten Hofmann'schen erschöpfenden Methylierung). Die Salze bilden sich ebenfalls, wie bei tertiären Aminen, durch Addition der Säure *ohne* Abspaltung von Wasser, während aus einem Ammoniumhydroxyd die quaternären Salze unter *Abspaltung* von Wasser entstehen.

Auch die Salze verhalten sich wie die tertiärer Basen, lassen sich z. B. durch Natriumcarbonat fällen und besitzen schwach saure Reactionen. Es würde also eine Verwechselung eines cyklischen Phenolbetains mit einer tertiären isomeren Base sehr leicht sein, wenn man nicht in Zukunft die Mög-

¹¹⁾ Siehe Decker und Klauser, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 2500 (1904).

lichkeit derartiger Isomerie im Auge behält und in die Discussion zieht.

Glücklicherweise sind bereits eine Anzahl von Repräsentanten dieser Körperklasse der Phenolbetaïne, theilweise seit langem, bekannt, allerdings in der Literatur zerstreut. Es sind dies vor allem die von Wright schon vor langer Zeit dargestellten *Tarconine* und *Bromtarconine*, welche letzteren Vongerichten untersucht hat, ferner die *Tarconole* und *Tarconinsäuren* von Vongerichten und Roser. Alle diese Verbindungen sind aus dem Narcotin gewonnen worden und leiten sich vom Isochinolin ab, wie auch die hier beschriebenen Betaïne¹²⁾. Die Muttersubstanzen dieser unter einander nahe verwandten Körper sind die Phenolbetaïne der Oxyisochinoline, welche Claus und Howitz (und ihre Mitarbeiter) aus den Jodalkylaten der Oxyisochinoline darzustellen gelehrt und eingehend beschrieben haben. Aus den vier isomeren Oxychinolinen haben diese Autoren ebenfalls ganz ähnliche charakteristische Phenolbetaïne gewonnen¹³⁾.

¹²⁾ Vergl. „Die Pflanzenalkaloide“ von Brühl, Hjeld und Aschan, Seite 315, Braunschweig 1900. Enthält eine erschöpfende Zusammenstellung der einschlägigen Literatur.

¹³⁾ Der Eine von uns hat in Gemeinschaft mit H. Engler früher (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **36**, 1170, siehe auch Journ. f. pract. Chem. **62**, 266, H. Decker, „Zur Constitution der Pyridone, Chinolone und ähnlicher Basen“) Gelegenheit gehabt, die Verschiedenheit der cyklischen Phenolbetaïne in ihren Eigenschaften von der isomeren Körperklasse der chinoid gebauten *Cyklaminone* hervorzuheben. Wir sehen uns veranlasst, nochmals auf diese Frage einzugehen, denn noch immer werden sowohl die Brückenformel (Phenolbetaïne), als auch die chinoid auf Verbindungen, denen sie nicht zukommen, angewandt ohne Rücksicht darauf, dass jeder der Formeln eine besondere, wohlcharakterisirte Körperklasse entspricht. Decker und Würsch haben seitdem (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 2653) in dem Grignard-schen Reagens ein Mittel gefunden, das auf rein chemischem Wege erlaubt, die Zugehörigkeit eines Körpers zur einen oder der anderen Körperklasse festzustellen. Gerade hinsichtlich der sich vom Iso-

Während nun die bisher besprochenen Betaine sich alle vom Pyridin ableiten, und ihr einfachster Repräsentant das 3-Oxy-N-methylpyridiniumbetain (aus dem Jodmethylat des 3-Oxypyridins zu gewinnen) wäre, ist seit längerer Zeit eine andere grosse Gruppe von cyklischen Phenolbetainen bekannt, welche den Phenazinkern enthalten. Es sind das die von den *Phenazonen* (Formel I) und Naphtophenazonen sich ableitenden Farbstoffe, für die mit Recht jetzt die Brückenformel angenommen wird. Decker und Würsch haben speciell für den Fall des *Isorosindons* gezeigt, dass es mit Phenylmagnesiumbromid nicht im Sinne der Grignard'schen Reaction in Wechselwirkung tritt und deshalb keine chinoide Ketongruppe enthalten kann.

chinolin ableitenden Verbindungen kann die Frage aufgeworfen werden, ob sie sich nicht von einem N-Alkylisochinolon einen der beiden Formeln

ableiten. Das halten wir nicht für wahrscheinlich, denn Körper von derartigen Formeln, gegen deren Existenzmöglichkeit wir nichts einwenden wollen, würden Stellungisomere des bekannten, von dem Einen von uns dargestellten N-Methyl-isochinolons vorstellen, und müsste einigermaßen die Klasseneigenschaften der Chinolone besitzen, also z. B. den Dimethoxyl-N-alkyl-isochinolonen von Pschorr und Decker und den Methoxyl-N-methyl-chinolonen von Decker und Engler in ihren Eigenschaften ähnlich sein, also unter anderem Farblosigkeit, Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen, einen beissenden, nicht rein bitteren Geschmack besitzen, leicht in Benzol löslich sein u. s. w. Dies alles trifft nicht zu. Die oben aufgezählten Verbindungen besitzen dagegen alle die typischen Eigenschaften der cyklischen *Phenolbetaine*, wie sie weiter unten zusammengestellt sind. Immerhin steht die Frage offen, ob in den Fällen, wie sie die beiden Formeln illustriren, nicht Uebergänge zwischen den beiden möglichen Formen existiren, oder Umlagerungen und Tautomerie auftreten können.

Die verschiedenen vom *Morphin*¹⁵⁾ sich ableitenden Phenolbetaine von Vongerichten, Broockmann und Polstorff sind den oben aufgezählten nicht ganz analog gebaut, denn der Stickstoff steht bei ihnen im hydrirten Ringe; es geht ihnen in Folge dessen die Färbigkeit ab, auch sind sie anscheinend stärker basisch. Sie stehen also in ihren Eigenschaften den aus den drei isomeren Amidophenolen dargestellten Betainen näher, als den zuerst erwähnten von den Cyklaminen sich ableitenden, wie das zu erwarten ist, da hydrocyklische Verbindungen sich allgemein mehr den aliphatischen als den aromatischen nähern.

Fassen wir die Eigenschaften aller bekannten Phenolbetaine zusammen, so tritt unverkennbar eine Anzahl gemeinsamer Merkmale hervor.

In erster Linie wären, als auffallendes Charakteristikum, die *Leichtlöslichkeitsverhältnisse* aufzuführen, in der die Salznatur der Betaine zum Ausdrucke kommt. Die einfachsten vom Chinolin und Isochinolin sich ableitenden Betaine sind in wenigen Theilen kalten Wassers löslich. Die in dieser Abhandlung näher beschriebenen Betaine des Norpapaverins sind, entsprechend ihrem Molekulargewicht, in kaltem Wasser weniger löslich, werden aber sehr leicht von kochendem aufgenommen. Die Derivate des Morphins werden als sehr leicht löslich beschrieben, wahrscheinlich sind sie eben aus diesem Grunde durch Zusatz von Natronlauge aus ihren Salzen nicht zu gewinnen.

¹⁴⁾ Die Stellung des Sauerstoffes im Ringe ist beliebig angenommen.

¹⁵⁾ Diese Annalen **88**, 338; **222**, 207; **297**, 204; Ber. d. deutsch. chem. Ges. **13**, 96.

Die Lösungen in Wasser sind alle rein bitter schmeckend, wie die aller quaternären Ammoniumsalze.

Dagegen sind die Phenolbetaïne in Aether, Benzol und Petroläther äusserst schwer löslich. In krystallwasserhaltigem Zustande oder aus der wässrigen Lösung werden sie von diesen Solventien so gut wie gar nicht aufgenommen.

Zweitens ist die *Farbe* für die von den aromatischen Cyklaminen sich ableitende Phenolbetaïne charakteristisch. Wenn man bedenkt, dass einerseits die Alkalisalze der Oxychinoline und aller höheren Cyklamine gelb bis roth sind, andererseits aber Säuresalze der letzteren vom Acridin an (die Jodide schon vom Pyridin an) deutlich farbig sind, so muss es selbstverständlich erscheinen, dass ein inneres Salz, welches die beiden farbgebenden Gruppen unter einander abgesättigt enthält, farbig ist. Die intensive Farbe der Phenazone ist aus der Farbigkeit der Phenazoniumsalze im Allgemeinen abzuleiten.

Die Jodide der den *hydrirten* Pyridinring enthaltenden Basen sind, im Gegensatz zu den Jodiden der erwähnten ausnahmslos farbigen, von nicht hydrirten Pyridinen sich ableitenden, farblos; ebenso sind die Alkalisalze der Oxyderivate von hydrirten Cyklaminen z. B. des Tetrahydrooxychinolins farblos; dem entsprechend sind die Betaïne der Morphinreihe nicht gefärbt, da der quartäre Stickstoff hier allem Anscheine nach in einem hydrirten Ringe steht. Da weder die Säuresalze, noch die Alkalisalze des Aminophenols farbig sind, kommt auch den Peter Gries'schen Betaïnen keine Farbe zu. Es leitet sich also die Farbe der Phenolbetaïne aus den Eigenschaften der das innere Salz bildenden Gruppen mit Sicherheit und ohne Ausnahme ab.

Das dritte Charakteristikum ist die Eigenschaft der cyklischen Phenolbetaïne, mit mehreren Molekülen Wasser zu krystallisiren, und zwar ist der letzte Theil nur bei höherer Temperatur nach längerem Erhitzen zu vertreiben. Mit dem Verlust von Wasser ist stets eine sehr bemerkbare Ver-

tiefung der Farbe verbunden, zu gleicher Zeit werden die Verbindungen in Benzol und Aether löslicher. Auch die meisten Salze krystallisiren mit Krystallwasser.

Viertens ist das *Verhalten* der wässrigen Lösung gegen *Natronlauge* recht interessant:

Die Löslichkeit in Wasser wird durch Natronlauge nicht erhöht; setzt man genügend concentrirte Lösungen von Alkali zu, so fällt das Hydrat des Phenolbetains quantitativ aus, während man eigentlich erwarten sollte, dass ein Phenolnatriumsalz sich bilden und ausfallen würde. Eine Phenolgruppe ist in diesen Verbindungen durch die gewöhnlichen Reactionen nicht nachzuweisen, andererseits ist das Ammoniumhydroxyl auch gewissermassen als gebunden zu betrachten, denn die mit so grosser Leichtigkeit eintretende Umlagerung der Cyklammoniumbasen in Carbinole (Cyklaminanole) und Oxydation derselben zu den Cyklaminonen ist bei den Phenolen dieser Basen, also bei den Phenolbetaïnen, nicht durchzuführen. Diese quantitativ verlaufende Reaction, die der Eine von uns vor Jahren¹⁶⁾ fand, und deren allgemeine Anwendbarkeit seitdem durch eine grosse Anzahl von Beispielen nachgewiesen worden ist, bleibt vollkommen aus, sobald in das Molekül des Cyklammoniumsalzes eine Oxygruppe eingeführt ist.

Wollte man annehmen, dass die Phenolbetaïne in wässriger Lösung freie Phenol- und Ammonium-hydroxyle enthalten, so wäre zu erwarten, dass die Betaïne des Norpapaveriniums unter dem Einflusse von Alkalien in derselben Weise wie die quaternären Papaveriniums Salze ungesättigte, leicht zu oxydirende gelbe Cyklaminene, die „Isonorpapaverinbasen“, liefern würden. Eine derartige Reaction ist aber nicht herbeizuführen, auch beim stundenlangen Kochen mit Alkalien bleiben die Norpapaveriniumbetaïne unverändert und sind gegen Luft in Gegenwart von Alkali beständig. Das Vorhandensein

¹⁶⁾ Journ. f. prakt. Chem. **47**, 28 (1893).

eines freien Ammoniumhydroxyds ist also auch in verdünnter wässriger Lösung nicht anzunehmen.

Eine ältere Beobachtung, die das Gesagte bestätigt, ist das Verhalten der Phenolbetaïne der Morphinreihe. Bekanntlich erleiden die quaternären *Codeïnsalze* äusserst leicht eine Umlagerung zu Morphomethinen; ist aber die Methoxylgruppe des Codeïns verseift und hat man also das Phenolbetaïn des N-Methylmorphiniums oder seine bromirten Derivate, so bleibt diese Morphomethin-Umlagerung stets aus; sobald aber die Phenolgruppe wieder durch einen organischen Rest, z. B. Acetyl, gebunden wird, die Ammoniumhydroxylgruppe also wieder frei wird, so tritt die typische Umlagerung abermals auf. Ebenso können die Tarconine (Phenolbetaïne) nicht in cotarninartige Verbindungen (Carbinole) umgelagert werden.

Wir haben es hier mit einem ganz allgemeinen Verhalten der Phenolbetaïne zu thun, das sich in folgenden Satz fassen lässt: „Durch die innere Abbindung mit einer Phenolgruppe wird die typische Unbeständigkeit der Cyklammoniumhydroxyde, welche in der Wanderung der am fünfwerthigen Stickstoff stehenden Hydroxylgruppe an ein benachbartes Kohlenstoffatom unter Lösung einer Stickstoff-Kohlenstoffbindung ihren Grund hat und zu Carbinolen (Cyklaminolen) oder ungesättigten Verbindungen (Cyklaminen) führt, aufgehoben; die Phenolbetaïne sind in Folge dessen gegen Alkalien und oxydirende Einwirkungen verhältnissmässig beständig.“

Dieses Verhalten steht in einem auffallenden Gegensatz zu der leichten Spaltbarkeit der echten Carboxylbetaïne der cyclischen Ammoniumbasen. Das sei an dem Beispiele des Betaïns der N-Methylcinchoninsäure¹⁷⁾ (I) im Vergleiche mit dem des p-Oxy-N-methylchinolins¹⁸⁾ (II) erläutert.

¹⁷⁾ Claus, diese Annalen **270**, 347; **276**, 288.

¹⁸⁾ Claus und Howitz, Journ. f. prakt. Chem. **43**, 523; siehe auch ebenda **56**, 438.

Während ersteres durch schwache Alkalien in ein Salz übergeführt wird, welches sich glatt zu einem Chinolon¹⁹⁾ oxydiren lässt, ist das betreffende Phenolbetain auch gegen starke Natronlauge unempfindlich. Es ist daraus zu folgern, dass die innere Phenolbetainbindung eine äusserst beständige ist, im Gegensatz zur echten (Carboxyl-)Betaïnbindung.

Hingegen tritt ein Phenolbetain mit Säuren mit derselben Leichtigkeit, wie eine Base zu quartären Salzen, die eine freie Phenolgruppe enthalten, zusammen.

Uebertragen wir die bei den cyklischen Ammoniumverbindungen festgestellte Thatsache, dass die Phenolbetaïne gegen Alkali beständiger sind als die quaternären Ammoniumsalze, auf die isologen Oxoniumverbindungen, so wird die Existenz von Oxoniumphenolbetaïnen, die durch Wasser nicht zersetzt werden, in den Fällen, wo Oxoniumsalze nachgewiesen worden sind, durchaus wahrscheinlich.

Phenolbetain des 7-Oxyphenopyryliums.

Von der Formel I würden sich die rothen Farbstoffe ableiten, die Bülow aus Resorcin und seinen Derivaten mit 1,3-Diketonen, und Decker und v. Fellenberg²⁰⁾ aus Resorcin-aldehyd und Aldehyden und Ketonen erhalten hatten. Auch

¹⁹⁾ Roser, diese Annalen **272**, 221; **282**, 364; H. D., Journ. f. prakt. Chem. **47**, 229.

²⁰⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **40**, 3814; diese Annalen **356**, 281.

die Formel des Hydrochinonphtaleins reiht sich ohne Weiteres in dieses Schema ein.

Hydrochinonphtalein

Fluorescein.

Nimmt man aber diese Formel für Hydrochinonphtalein an, so muss die Phenolbetainformel für Fluorescein, auf die der Eine von uns früher bei anderer Gelegenheit aufmerksam gemacht hatte, ernstlich in der Discussion berücksichtigt werden.

Experimenteller Theil.

Derivate des N-Methyl-norpapaveriniums.

(Mitarbeitet von *Max Girard*.)

Phenolbetain, $C_{20}H_{21}NO_4$,

Von einer Anzahl verschiedener Versuche zur Darstellung dieses Körpers unter Anwendung verschiedener Concentrationen von Alkali, Natriumcarbonat, Calcium- und Baryumhydroxyd beschreiben wir denjenigen, der uns die besten Ausbeuten, etwa 42 pC. der Theorie, lieferte.

7 g Papaverindimethylsulfat in 300—400 g Wasser gelöst, werden in einem 3-Literkolben zum Kochen erwärmt und ein Dampfstrom, der die Luft während der ganzen Operation fernhält, durchgeleitet. Man lässt nun durch einen Tropftrichter

im Laufe von sechs Stunden allmählich eine verdünnte Lösung von 7 g Aetznatron in Wasser zufließen. Die Flüssigkeit im Kolben färbt sich zuerst gelb, dann roth, olivenfarbig, und schliesslich grün. Nach dem Erkalten hat sich das Betaïn als dunkelgefärbte Krystalle, oft in ein Oel eingebettet, welches sich aber leicht durch kaltes Wasser entfernen lässt, abgesetzt. Man filtrirt ab, setzt nach Zugabe von weiteren 5 g Alkali die Destillation mit dem Filtrat unter Einengen fort und erhält nach dem Erkalten noch eine geringe Menge Betaïn.

Das Filtrat enthält einen phenolartigen, stickstofffreien, durch Kohlensäure farblos ausfallenden Körper, der sich in alkalischer Lösung äusserst leicht zu einem blauen Farbstoff oxydirt. Dieser Körper verdankt einer Nebenreaction seine Entstehung und seine lästige Bildung lässt sich vollkommen vermeiden, wenn man, statt Natriumhydroxyd, Baryumhydroxyd nimmt. Die Flüssigkeit bleibt dann gelb und giebt nach 14-stündiger Destillation und Ausfällen des Baryts als Carbonat in der Wärme gleich 40 pC. reine Base. Calciumhydroxyd giebt nach 14 Stunden nur 10 pC. Ausbeute.

Die mittelst Natronlauge gewonnene Base wird durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser, in dem es erheblich löslicher ist als in kaltem, gereinigt. Die Lösungen schmecken stark bitter und zeigen alkalische Reaction. Die wasserhaltigen, schönen, würfelförmigen Krystalle sind ganz hellgelb gefärbt; rasch im Röhrchen erhitzt, schmilzt die Base bei 60—65°; an der Luft und im Exsiccator verliert sie allmählich einen Theil ihres Krystallwassers und nimmt nun eine sattere, citronengelbe Farbe an. Bei geringer Vorsicht kann man sie im Trockenschränke, auch ohne vorübergehende Verflüssigung, vom Krystallwasser befreien. Sie schmilzt dann bei 251° unter geringer Zersetzung. Den gleichen Schmelzpunkt zeigen die gelben Krystalle, die man durch Umlösen des getrockneten Präparates in kochendem Chloroform erhält. In warmem Alkohol ist das Betaïn ebenfalls sehr leicht löslich und kommt in wasser- oder alkoholhaltigen Krystallen heraus.

In kochendem Benzol ist der wasserfreie Körper sehr wenig löslich, in Aether so gut wie unlöslich; aus Wasser lässt er sich durch diese Solventien nicht ausschütteln; auch Chloroform nimmt aus Wasser nur Spuren von Betain auf.

Die Lösungen in Wasser oder in Alkohol, denen eine hellgelbe Farbe zukommt, werden durch Säuren unter Salz- bildung sofort entfärbt. Schon Natriumcarbonat und Ammoniak fallen aus den Salzlösungen das Betain als milchige Trübung aus, wodurch die Betainsalze leicht von den Lösungen der quaternären Salze des Papaverins und des Homopapaverins, welche unter diesen Umständen keine Fällung geben, unterschieden werden können. Die Löslichkeit des Betains in Wasser nimmt beim Zusatz von Natronlauge ab, und man kann die in der Kälte in einer gesättigten Lösung enthaltenen Mengen quantitativ durch Zusatz von 50-procentiger Natron- lauge ausfällen; aus den quaternären Papaveriniumsalzen fällt unter diesen Umständen die sattgelb gefärbte Isopapaverin- base aus. Kochende, concentrirte oder alkoholische Natron- lauge greift das Betain nicht an. Heisse englische Schwefel- säure löst es mit blauer Farbe, die sich allmählich nach violett zu verändert.

Die wasserhaltigen Krystalle wurden getrocknet.

I. 0,5148 g verloren bis zum constanten Gewicht bei 110°, getrocknet 0,1292 g.

II. 0,8003 g verloren nach vier Stunden bei 110° 0,1636 g, bei 130° noch 0,0409 g, also zusammen 0,2045 g H₂O.

Berechnet für		Gefunden	
$C_{20}H_{21}NO_4 + 6H_2O$	$C_{20}H_{21}NO_4 + 7H_2O$	I.	II.
H ₂ O 24,17	27,11	25,1	25,4

Danach enthält die Substanz wahrscheinlich sechs, vielleicht aber auch sieben Mol. Krystallwasser.

Zur Verbrennung wurden aus Chloroform krystallisirte wasserfreie Präparate benutzt. Die Verbrennung muss sorg- fältig geleitet werden, da man sonst leicht viel zu wenig Kohlen-

stoff und viel zu viel Stickstoff erhält. Zu Stickstoffbestimmungen wurden die Präparate mit Kupferoxyd gemengt.

- I. 0,2578 g gaben 0,6684 CO_2 und 0,1400 H_2O .
 II. 0,1913 g „ 6,6 ccm Stickgas bei 18° und 721 mm Druck.

Die Methoxylbestimmungen ergaben folgende Zahlen:

- I. 0,1170 g gaben 0,2364 Jodsilber.
 II. 0,2527 g „ 0,5008 Jodsilber.

	Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	Gefunden	
		I.	II.
C	70,75	70,71	—
H	6,23	6,07	—
N	4,14	3,78	—
3OCH_3	27,43	26,1	26,7

Vier Methoxyle, wie im isomeren Papaverin, würden 5 pC. mehr verlangen.

Aus dem Rückstande der Methoxylbestimmung lässt sich mit Leichtigkeit ein Phenol isoliren, das also N-Methylpapaverolin oder ein Reductionsproduct desselben vorstellen muss; es krystallisirt in farblosen Aggregaten vom Schmelzp. 232° .

Das von den Wiener Chemikern als Papaveriniummethyldroxyd, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$, angesprochene Präparat vom Schmelzp. 215° ist seiner ganzen Beschreibung nach dieses Phenolbetain im unreinen Zustande (das reine schmilzt bei 251° ; bei langsamem Erhitzen $6-7^\circ$ niedriger); doch müssen die Wiener Chemiker nicht nur unreine, sondern auch unvollkommen getrocknete krystallwasser- oder alkohol-haltige Präparate analysirt haben, denn zwei unter einander übereinstimmende, von ihnen ausgeführte Analysen, die gut auf ihre irrthümlichen Formeln stimmen, weichen von der Zusammensetzung des Körpers um 3 pC. im Kohlenstoff ab. Eine Stickstoff- und Methoxylbestimmung hatten die Wiener Chemiker nicht ausgeführt. Die Ammoniumhydroxydformel würde 33,4 pC. Methoxyl verlangen. Die Angaben der Wiener Chemiker sind unterdessen in die Handbücher übergegangen.

Die Salze des N-Methylnorpapaveriniums sind den tertiären Salzen des Papaverins isomer. Wir haben stets die Pikrate zur Charakterisirung der Basen gebraucht. Sie besitzen den Vortheil, wegen ihrer geringen Löslichkeit fast quantitativ auszufallen und sehr charakteristische Schmelzpunkte zu zeigen.

Die alkoholische erwärmte Lösung des Betains lässt bald nach Zusatz einer alkoholischen Lösung von Pikrinsäure das Salz in glänzenden Blättchen ausfallen. Der Schmelzpunkt liegt bei 215° .

Zur Analyse wurde die Substanz bis zum constanten Gewicht bei 110° getrocknet.

0,1788 g gaben 0,3628 CO_2 und 0,0638 H_2O .

0,1715 g „ 15,4 cem Stickgas 20° und 730 mm Druck.

	Berechnet für $C_{20}H_{24}N_4O_{11}$	Gefunden	
		Stransky	
C	54,90	55,30	55,55
H	4,25	3,9	4,62
N	9,88	9,86	—

In der letzten Spalte sind die früher von den Wiener Chemikern gefundenen Zahlen enthalten, die, wie man sieht, immerhin leidlich zur richtigen Formel stimmen; als Schmelzpunkt geben sie 205° statt 215° an. Mit dem Pikrat des N-Methylpapaveriniums, unter dessen Formel die Wiener Chemiker dieses Salz beschrieben haben und es in den Handbüchern zu finden ist, hat dasselbe nicht die geringste Aehnlichkeit. Wie weiter unten aus vorliegender Arbeit zu ersehen ist, besitzt jenes Pikrat so charakteristische und abweichende Schmelzpunkte, dass anzunehmen ist, die Wiener Chemiker haben es nie unter den Händen gehabt, sonst

müssten sie die Verschiedenheit der beiden Substanzen sofort erkannt haben.

Das *Chlorid* (Chlormethylat des Norpapaverins), $C_{20}H_{22}NO_4Cl$, erhält man in farblosen Krystallen beim Einengen der salzsauen Lösung des Phenolbetains. Es schmilzt bei 222° und wurde zur Analyse bis zum constanten Gewicht getrocknet.

0,1530 g gaben 0,0578 Chlorsilber.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{20}H_{22}NO_4Cl$	
Cl	9,43	9,34

Das *Chloroplatinat* erhält man aus der schwachsauren Lösung des Betains in Salzsäure beim Zusatz von Platinchlorid in der Wärme. Es kommt beim langsamen Erkalten in Form von gelben Nadeln heraus, beim schnellen Erkalten als glänzende Blättchen. Das wasserfreie Salz schmilzt bei 213° unter Zersetzung; ein lufttrocknes Präparat diente zur Bestimmung des Krystallwassergehaltes.

	Berechnet für	Gefunden	
	$(C_{20}H_{22}NO_4Cl)_2PtCl_4 + 3H_2O$	Goldschmiedt u. Stransky	
H ₂ O	4,7	4,9	4,59

0,164 g, wasserfrei, gaben 0,0289 Platin.

	Berechnet für	Gefunden
	$(C_{20}H_{22}NO_4Cl)_2PtCl_4$	
Pt	17,91	17,60

Stransky findet 17,3 pC. Platin. Da er nicht angiebt, wie sein Präparat getrocknet worden ist, so ist es möglich, dass er dieses drei Moleküle Wasser haltige Salz, dem theoretisch 17,07 pC. Pt. zukommen, analysirt hatte.

Das *Bichromat* oder *saure Chromat* erhält man aus der essigsauren Lösung des Phenolbetains durch Fällen mit Bichromat. Nach einiger Zeit krystallisirt das äusserst lichtempfindliche Salz in schönen gelben Nadeln heraus. Es konnte nur im Exsiccator bis zum constanten Gewicht getrocknet werden, da

es sich bei 70° rasch unter Ausscheidung vom Chromoxyd zersetzt. Die erhaltenen Zahlen sprechen für die Formel eines sauren Chromates, $C_{20}H_{22}NO_4 \cdot HCrO_4$, oder eines Bichromates $+ H_2O$.

0,1272 g gaben 0,2442 CO_2 , 0,0586 H_2O und 0,0229 Cr_2O_3 .

0,1562 g „ 0,2987 CO_2 und 0,0704 H_2O .

Berechnet für		Gefunden		
$C_{20}H_{22}NO_8Cr$		Goldschm. u. Stransky		
C	52,48	52,35	52,15	—
H	5,07	5,11	5,00	—
Cr	11,40	11,72	—	11,34

Das *Jodid* (Jodmethylat des Norpapaverins) erhält man bei Zusatz von Jodkalium zu einer Lösung des Betaïns in einer sehr verdünnten Salzsäure und Einengen der Flüssigkeit in Form von honiggelben Krystallen (das Jod wurde durch schweflige Säure entfernt). Sie enthalten Krystallwasser und schmelzen darin zum ersten Male unter 100°, erstarren wiederum und schmelzen nun bei etwa 180° unter Zersetzung. Die Wasserbestimmung der leicht verwitternden Substanz ist nicht sehr sicher auszuführen.

0,2756 g verloren beim Trocknen bis zum constanten Gewicht 0,0106 g.

Berechnet für		Gefunden	
$C_{20}H_{22}NO_4J + H_2O$		Goldschm. u. Stransky ²¹⁾	
H_2O	3,7	3,5	4,15

Das *Quecksilberdoppelsalz* krystallisirt in farblosen, krystallwasserhaltigen Aggregaten.

²¹⁾ Mit dem Jodmethylat des Papaverins verwechselt, das bei 195° unter Zersetzung schmilzt.

Derivate des N-Aethyl-norpapaveriniums.

Man verfährt in derselben Weise wie oben beim N-Methyl-derivate angegeben, um dieses Betain zu erhalten. Hier ist eine Vorschrift, die eine Ausbeute von 45 pC. der Theorie giebt. 15 g Papaverin werden in das Brom- oder Jod-äthylat verwandelt, in 500 ccm Wasser gelöst und der Dampfdestillation unterworfen; nach einer Viertelstunde fängt man an, allmählich eine verdünnte Natriumhydroxydlösung eintropfen zu lassen. Nachdem man im Laufe von acht Stunden 12 g Alkali hinzugefügt hat, unterbricht man die Destillation, lässt erkalten und giesst von dem ausgeschiedenen Betain ab. Die Flüssigkeit, deren Volumen nicht über ein Liter betragen soll, giebt mit 15 g Alkali weiter destillirt noch eine geringe Menge des Betaïns. Das mit dem Betain sich absetzende Oel geht bei der Behandlung mit Wasser zum grössten Theile in dieses über.

Das Betain ist in heissem Wasser sehr leicht löslich und kommt beim Erkalten in hellgelb gefärbten Krystallen von äusserst bitterem Geschmacke heraus. Nach zweimaliger Krystallisation besitzen sie den Schmelzp. 66—67°. ²²⁾ Entwässert und aus Chloroform eventuell unter Zusatz von Ligroïn krystallisirt, schmilzt der reine Körper bei 179—180°. In wasserfreier Form ist er in Substanz und Lösung viel tiefer gefärbt. In Benzol, Aether, Ligroïn und Xylol ist die Verbindung äusserst

²²⁾ Die Wiener Chemiker, die diesen Körper in den Händen hatten und als Anhydrid des Papaverinäthylhydroxyds beschrieben haben, unter welcher Formel er in den Handbüchern zu finden ist, geben als Schmelzp. 72° und 175—180° an (Monatsh. f. Chem. **9**, 752; **10**, 678).

schwer löslich. Die wasserfreie aus Chloroform krystallisirte Substanz giebt folgende Zahlen.

0,1656 g	gaben	0,4322 CO ₂	und	0,1000 H ₂ O.
0,2350 g	„	8,2 ccm	Stickgas bei 21° und 732,7 mm Druck.	
0,4530 g	„	bei der Methoxylbestimmung	0,8414 g Jodsilber.	
0,4018 g	„	ebenso	0,7638 g Jodsilber.	

	Berechnet für	Gefunden
	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄	
C	71,34	71,18
H	6,56	6,57
N	3,97	3,83
(OCH ₃)	26,36	24,51 25,08

Die theoretische Methoxylzahl ist für drei Methoxyle berechnet. Die sechs Analysen, die die Wiener Chemiker von dieser Verbindung publicirt haben und die der Formel ihres vermeintlichen Ammoniumoxydes entsprechen, weichen von der Zusammensetzung der Verbindung im Kohlenstoffe im Durchschnitte über 1 pC. ab.

Der Wassergehalt der aus Wasser krystallisirten Substanz lässt sich nicht sehr bequem bestimmen, denn beim Liegen an der Luft verwittert dieselbe sehr bald; doch enthält sie nicht weniger als sechs Mol. Wasser, wie das oben beschriebene homologe Methylderivat.

0,2084 g verloren bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet 0,0500 g.

0,8578 g, ebenso, verloren 0,2074 g.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ + 6 H ₂ O	
H ₂ O	23,4	23,9 24,1

Man krystallisirt die wasserhaltige Verbindung aus Alkohol um und bestimmt den Verlust bei 110°.

0,3152 g verloren 0,0506 g oder 16,05 pC.

0,2654 g „ 0,0504 g „ 18,9 pC.

Ein Alkoholgehalt von 1½ Mol. würde 16,3 pC. verlangen. Vier Mol. Wasser 16,9 pC., ein Mol. Alkohol und zwei Mol. Wasser 18,8 pC.

Aus Pyridin krystallisirt die wasserfreie Base sehr schön, doch ebenfalls mit dem Lösungsmittel.

0,3706 g, bei 120° getrocknet, verloren 0,1184 g.

Berechnet für		Gefunden
$C_{21}H_{23}NO_4 + 2(C_5H_5N)$		
C_5H_5N	30,9	31,9

Chlorid (Chloräthylat des Norpapaverins), $C_{21}H_{24}NO_4Cl$. Das Phenolbetain wird in heissem Wasser gelöst und verdünnte Salzsäure bis zur Entfärbung hinzugefügt. Nach dem Erkalten fällt das Chlorid in schweren Krystallen zu Boden. Sie enthalten Wasser und schmelzen unter 100° (Stransky giebt 80° an). Die Bestimmung des Krystallwassers liefert schwankende Werthe, da man wie in den meisten hier behandelten Fällen den Punkt, bei dem die Lufttrockenheit eingetreten, die Verwitterung aber noch nicht begonnen hat, schwer fassen kann. Zwei verschiedene Präparate verloren beim Trocknen auf 110° 20,2 und 15,9 pC., während vier Mol. Wasser 15,6 pC., fünf Mol. 18,7 pC. verlangen. Das zurückbleibende, trockne Präparat (schmilzt bei 196°) enthält mehr Chlorwasserstoffsäure, als die Theorie verlangt. Es ist deshalb nicht unmöglich, dass die Salzsäure in irgend einer anderen Weise auf die Substanz eingewirkt hat.

0,158 g gaben 0,3652 CO_2 und 0,0892 H_2O .

0,1664 g „ 0,3897 CO_2 „ 0,0980 H_2O .

0,2340 g „ 0,0932 Chlorsilber.

0,2148 g „ 0,0860 Chlorsilber.

	Berechnet für $C_{21}H_{24}O_4Cl$	Gefunden		
		Stransky ²³⁾		
C	64,67	63,92	63,33	—
H	6,2	6,40	6,59	—
Cl	9,1	9,84	9,90	8,92

Bromid (Bromäthylat des Norpapaverins), $C_{21}H_{24}NO_4Br$. Das in heissem Wasser gelöste Betain wird mit Bromwasserstoffsäure versetzt. Beim Abkühlen scheiden sich weisse Kry-

²³⁾ Mit dem Chloräthylat des Papaverins verwechselt.

stalle ab, die auch bei weiterem Umkrystallisiren an der Oberfläche stets etwas grünlich gefärbt sind.

Die krystallwasserhaltige Substanz schmilzt bei $61-62^{\circ}$, während die wasserfreie sich erst bei $195-196^{\circ}$ in eine gelbe Flüssigkeit verwandelt. Die Krystallwasserbestimmung ist auch hier unsicher. Ein anscheinend lufttrocknes Präparat gab bei zwei Bestimmungen 18,10 und 18,16 pC. H_2O . Dasselbe Präparat wurde nach zwei weiteren Stunden Liegen an der Luft, bevor es noch Anzeichen von Verwitterung zeigte, bei 110° getrocknet.

0,4566 g verloren nun 0,0640 g.

Berechnet für $4H_2O$ 14,22, gefunden 14,02.

Die bei 110° getrocknete Substanz wurde analysirt.

0,2648 g gaben 0,6460 CO_2 und 0,1330 H_2O .

0,2530 g „ 0,5396 CO_2 „ 0,1283 H_2O .

0,4256 g „ 0,1806 Bromsilber.

	Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4Br$	Gefunden	
C	58,04	58,15	58,16
H	5,57	5,67	5,62
Br	18,42	18,06	—

Die Brombestimmung wird durch directes Fällen der Salzlösung mit Silbernitrat ausgeführt.

Das Bromid kann jedenfalls kaum dieselbe Krystallform wie das weiter unten beschriebene Bromäthylat des Papaverins haben, wie aus den Messungen von Foullon hervorgehen würde, auf Grund welcher die beiden Salze von den Wiener Chemikern für identisch erklärt worden sind.

Pikrat, $C_{27}H_{26}N_4O_{11}$. Man löst das Betain in Alkohol und giebt alkoholische Pikrinsäurelösung tropfenweise zu; das Pikrat fällt als gelbes Pulver aus und wird aus kochendem Alkohol krystallisirt. Es schmilzt in reinem Zustande bei 179° bis 180° (Wiener Chemiker: 175°).

I. 0,1152 g gaben 0,3640 CO_2 und 0,0542 H_2O .

0,1852 g „ 0,3594 CO_2 „ 0,8640 H_2O .

II. 0,2454 g „ 19,1 ccm Stickgas bei 23° und 724,7 mm Druck.

	Berechnet für		Gefunden		
	$C_{27}H_{26}N_4O_{11}$	$C_{27}H_{26}N_4O_{11} + C_2H_6O^{24)}$	I.	II.	Stransky ^{24a)}
C	55,64	55,4	55,96	55,68	56,00
H	4,49	5,1	5,24	5,20	4,95
N	9,64	8,9	8,37	—	—

Das *Bichromat* fällt aus schwach schwefelsaurer Lösung in dunkelgefärbten, rothbraunen Krystallen aus und ist sehr zersetzlich.

Das *Jodhydrat* bildet gelbe Krystalle, die in Wasser unter 100° schmelzen.

Derivate des N-Methyl-homopapaveriniums.

Jodid (Jodmethylat des Homopapaverins), $C_{21}H_{23}NO_4 \cdot CH_3J$,

Lässt man auf das N-Methylnorpapaveriniumbetain acht Stunden bei 100° Jodäthyl einwirken, so resultirt, wie in dem theoretischen Theile näher ausgeführt, dieses Salz.

Aus Alkohol krystallisirt das Jodmethylat in orangefarbigen, krystallinischen Aggregaten mit Krystallalkohol.

0,4576 g verloren bei 100° 0,0394 g Alkohol.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{22}H_{26}NO_4J + C_2H_6O$	
C_2H_6O	8,61	8,50

0,2612 g bei 110° getrocknet gaben 0,5140 CO₂ und 0,1246 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{22}H_{26}NO_4J$	
C	53,32	53,56
H	5,29	5,33

²⁴⁾ Beim Niederschreiben sehe ich, dass die Zahlen ebensogut, wenn nicht besser, auf einen Krystallalkoholgehalt von einem Mol. stimmen. Derselbe ist möglich, da die Substanz lufttrocken zur Analyse gelangte.

^{24a)} Mit dem Pikrat des N-Aethyl-papaveriniums verwechselt.

Die alkoholfreie Verbindung schmilzt unter Gasentwicklung bei 187—188°.

Pikrat, $C_{21}H_{23}NO_4 \cdot (CH_3)C_6H_2O(NO_2)_3$. Gelbe Nadeln aus Alkohol krystallisirt und bei 110° getrocknet; constanter Schmelzpunkt: 133—134°.

0,2396 g gaben 0,4932 CO_2 und 0,1050 H_2O .

	Berechnet für $C_{28}H_{28}N_4O_{11}$	Gefunden
C	56,34	56,14
H	4,73	4,93

Bromid (Brommethylat des Homopavaverins), $C_{21}H_{23}NO_4 \cdot CH_3Br$.

Bromäthyl (2 g) wirkt ebenso leicht auf das Phenolbetain ein (1 g) wie Jodmethyl. Nach neun Stunden bei 100° ist im Rohre kein Betain mehr vorhanden, alles hat sich in die amorphe, glasartige Masse des quaternären Salzes verwandelt. Es ist in Wasser leicht löslich und zeigt sämtliche Reactionen des oben beschriebenen Jodides.

Nitrirung und Spaltung des N-Methylhomopapaveriniums.

Aus der Brommethylatlösung fällt concentrirte Natronlauge die gelbe *Isomopapaverinbase* ($C_{21}H_{23}NO_4 \cdot CH_3$), die in Benzol aufgenommen und daraus durch zehnprocentige Salpetersäure als Nitrat wieder ausgeschüttelt wird. Durch Zusatz von concentrirter Salpetersäure bringt man nun das spezifische Gewicht auf 1,3, verdünnt nach einiger Zeit und setzt Alkali hinzu. Es wird durch jeden Tropfen Alkali ein blauer Niederschlag erzeugt, der sich wieder in der überschüssigen Säure löst. (Durch Ammoniak oder Alkalicarbonat wird kein Niederschlag gebildet.) Sobald die Flüssigkeit gerade alkalisch geworden ist, krystallisiren weisse Nadeln eines unbekannten Körpers vom Schmelzp. 192° (aus heissem Wasser umgelöst). Das Filtrat wird der Destillation mit Wasserdämpfen unterworfen. Es geht *Nitrohomoveratrol* über, Schmelzp. 117° (Mischprobe).

Der Kolbenrückstand wird nun mit festem Aetznatron versetzt und mit Aether ausgezogen, dieser verjagt und der Rück-

stand mit concentrirter Salzsäure behandelt. Es bildet sich ein in concentrirter Salzsäure schwer lösliches, in weissen Nadeln krystallisirendes Chlorhydrat von den Eigenschaften des von Pschorr und Decker früher untersuchten homologen *N*-Methyldimethoxyisochinolons. Das Chlorhydrat schmilzt in seinem Krystallwasser bei 86° , wird fest und schmilzt wieder bei 189° (bei 191° Gasentwicklung). Die freie Base, *N*-Methyl-methoxyl-äthoxyl-isochinolon (siehe Formel im allgemeinen Theile), schmilzt bei 120 — 123° .

Nachdem der Nachweis, dass sich die Aethoxylgruppe im Homopapaverin und die freie Oxygruppe im Norpapaverin in dem Isochinolinkern befindet, durch die Gewinnung des Nitrohomoveratrols gelungen ist, haben wir diesen Gegenstand nicht weiter verfolgt. Die Entscheidung, ob die betreffende Oxygruppe in Stellung 6 oder 7 des Isochinochinolinringes sich befindet, muss zukünftigen Untersuchungen überlassen bleiben.

Derivate des *N*-Aethyl-homopapaveriniums.

Jodid (Jodäthylat des Homopapaverins), $C_{21}H_{23}NO_4 \cdot C_2H_5J$,

Erwärmt man das Betaïn des *N*-Aethylnorpapaverins sechs bis acht Stunden mit Jodäthyl im Rohre auf 100° , so hat sich die Aethylierung vollzogen und die wässrige Lösung des Reactionproductes giebt mit Natriumcarbonat oder Ammoniak keinen Niederschlag des Betaïns. Dagegen bringt Natronlauge den charakteristischen, dem Methylisopapaverin in seinem Verhalten durchaus entsprechenden gelben Niederschlag von *N*-Aethylisohomopapaverin hervor.

Krystallisirt man den Röhreninhalt aus heissem Wasser, so erhält man schöne wasserhaltige Krystalle des neuen Jod-

äthylates vom Schmelzp. 221—223° (unter Gasentwicklung). Im Exsiccator verlieren die Krystalle allmählich Wasser und werden zum Trocknen schliesslich bis auf 100° erwärmt. Der Gesamtverlust beträgt 3,30 pC., während sich auf ein Mol. Wasser 3,41 pC. berechnen.

0,3042 g getrocknete Substanz gaben 0,6046 CO₂ und 0,1522 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₂₃ H ₂₈ NO ₄ J	
C	54,22	54,45
H	5,54	5,59

Das *Pikrat* stellt gelbe Krystalle vor, die unter Gasentwicklung bei 126—127° schmelzen. Die Substanz wurde bei 110° getrocknet.

0,2748 g gaben 0,5755 CO₂ und 0,1213 H₂O.

	Berechnet für	Gefunden
	C ₂₉ H ₁₀ N ₄ O ₁₁	
C	57,01	57,10
H	4,95	4,93

Pschorr'sche Spaltung der nitrirten N-Aethylisohomopapaverinbase. Aus dem Jodäthylat des Homopapaverins wurde die Isobase²⁵⁾ als gelbe Krystallmasse mit 30-procentiger Natronlauge ausgefällt, in Salpetersäure vom spec. Gew. 1,3 gelöst und gelinde erwärmt; in der Lösung ist nun das *Nitrat des N-Aethylnitrohomopapaverins* vorhanden. Man verdünnt die Lösung dieses Körpers und macht alkalisch. Die Flüssigkeit färbt sich blau und die entstehende Isobase erleidet die Spaltung; es fällt ein in Säure unlöslicher Körper (vom Schmelzpunkt 117°), der als *Nitrohomoveratrol* erkannt wurde. Das zweite Spaltungsproduct, das *N-Aethyl-methoxyl-äthoxyl-isochinolon*, erhält man ebenfalls als krystallisirtes Chlorhydrat nach bekannten Methoden.

²⁵⁾ Sie zeigte durchaus die Eigenschaften früher untersuchter Isopapaverinbasen: Entfärbung durch Wasser unter Uebergang in das Ammoniumhydroxyd u. s. w.

Quaternäre Salze des Papaverins.

Wir haben die Halogenadditionsproducte des Papaverins einerseits als Ausgangsmaterial benutzt, andererseits sind wir zu denselben von den Norpapaverinbetainen aus durch Addition von Jodmethyl und Dimethylsulfat gelangt und haben dadurch die Constitution der Betaine festgelegt.

Nachdem es sich herausgestellt hat, dass die Wiener Chemiker die Phenolbetaine irrthümlich für quaternäre Papaverinium-hydroxyde und -oxyde und ihre Salze für quaternäre Papaveriniumsalze gehalten, sind die von ihnen über letztere gemachten Angaben, soweit die Darstellungsweise nicht genau angegeben oder durch neuere Versuche nicht controlirt worden ist, bis auf weiteres aus der Literatur zu streichen.

Die beiden Reihen von Salzen, deren empirische Zusammensetzung um den Betrag von CH_3 sich unterscheidet, sehen sich nicht etwa wie Homologe zum Verwechseln ähnlich, sondern unterscheiden sich, abgesehen von den weit aus einander liegenden Schmelzpunkten der Pikrate, auch in wässriger Lösung durch eine scharfe Reaction. Die Betaïnsalze geben mit Ammoniak und Natriumcarbonat einen Niederschlag, während in den Papaveriniumsalzen diese Reagentien keinen Niederschlag erzeugen, ein Umstand, den Claus²⁶⁾ seiner Zeit bereits mit Recht hervorgehoben hat.

²⁶⁾ Es hat sich also nach 18 Jahren herausgestellt, dass in der Controverse zwischen Claus und Goldschmiedt über den hier behandelten Gegenstand der Erstere vollkommen Recht hatte, als er in dem *ersten fassbaren* Einwirkungsproducte von Alkalien auf die quaternären Papaveriniumsalze Basen vermuthete, die um ein Mol. Wasser ärmer als die Ammoniumhydroxyde sind; es sind das die Isopapaverinbasen, deren Constitution von Decker und Klauser jetzt festgestellt ist. Weiter hatte Claus vollkommen recht, die von Goldschmiedt und Stransky als Papaverinium-oxyde und -hydroxyde beschriebenen Körper für tiefer veränderte Producte der Reaction zu erklären, welche

Im Folgenden sind nun die Beobachtungen über die Papaveriniumsalze, die wir im Laufe der Arbeit gesammelt haben, zusammengestellt, soweit sie die vorhandene Literatur ergänzen.

Derivate des N-Methylpapaveriniums.

Die Substanz ist kurz von Decker und Klauser (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 527 [1904]) beschrieben. Sie wurde damals sowohl aus dem Jodmethylat, als aus der Isopapaverinbase erhalten. Wir haben sie nun auch aus dem Methylsulfat dargestellt und bei näherer Untersuchung der Präparate verschiedener Herkunft gefunden, dass das aus Alkohol krystallisierte Salz ein äusserst charakteristisches Verhalten zeigt. Nachdem es beim raschen Erhitzen bei 132° bis 133° (D. und K. gaben 129—133° an) schmilzt, erstarrt es bald wieder und zeigt einen zweiten scharfen Schmelzpunkt bei 175—176°. Bei sehr langsamem Erhitzen erhält man direct den Schmelzpt. 175°. Unter gewissen Bedingungen entstehen jedoch aus Alkohol auch Krystalle, die überhaupt den ersten Schmelzpunkt nicht zeigen.

Dieses Salz lässt sich äusserst schnell und bequem darstellen und ist daher als Ausgangsmaterial zur Bereitung der übrigen Salze und der Basen am geeignetsten. 20 g Papaverin werden auf

mit Säuren die quaternären Papaveriniumsalze nicht zurückgeben können. Die exacten Belege dazu sind in dieser Arbeit geliefert worden.

²⁷⁾ In der Literatur ist unter dieser Formel das von den Wiener Chemikern mit diesem Pikrat verwechselte, oben beschriebene Salz des N-Methylnorpapaveriniums vom Schmelzpt. 215° aufgeführt.

dem Wasserbade in 7,6 g Dimethylsulfat zu einer gleichmässigen Schmelze, wenn nothwendig, unter Zusatz von einigen Tropfen Benzol, gelöst. Die Reaction ist bald vollendet: nach einer Stunde Erwärmen auf 100° fällt Natriumbicarbonat aus einer gelösten Probe kein Papaverin mehr aus. Nach dem Erkalten erstarrt die Masse zu einem festen, krystallinischen, sehr hygroskopischen Kuchen, der sich in Wasser und Alkohol äusserst leicht löst und zu den meisten Zwecken direct verwendet werden kann.

Versetzt man eine derartige wässrige Lösung mit Jodkalium und einigen Krystallen Papaverinjodmethylat, so scheidet sich wasserhaltiges *Jodmethylat*²⁸⁾ aus. Es schmilzt bei 60° bis 65° in seinem Krystallwasser; entwässert besitzt es den Schmelzpunkt 195° unter Zersetzung; in Uebereinstimmung mit den Angaben von Goldschmiedt²⁹⁾ und von Huetlin³⁰⁾ kommt das Salz beim Umkrystallisiren aus Wasser leicht ölig heraus. Das entwässerte Salz krystallisirt aus Chloroform auch nur schwierig.

Einwirkung von Dimethylsulfat und Jodmethyl auf das Phenolbetaïn des N-Methyl-norpapaveriniums. Erwärmt man das entwässerte Betaïn etwa eine Viertelstunde mit Dimethylsulfat auf 120° und nimmt dann das in Wasser Lösliche auf, so erhält man eine Lösung, die das soeben beschriebene Dimethylsulfatsalz enthält und demzufolge alle Reactionen eines *quaternären Papaveriniumsalzes* zeigt. Mit Natronlauge entsteht die charakteristische gelbe Fällung der Isopapaverinbase; mit Benzol kann man letztere ausziehen und durch Ausschütteln der gelbgefärbten benzolischen Lösung mit Wasser die farblose, alkalische Lösung des Papaveriniummethylhydroxyls darstellen, welche wiederum mit Natronlauge die gelbe Isopapaverinreaction giebt u. s. w. (Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 526).

²⁸⁾ Pictet-Anatescu, Ber. d. deutsch. chem. Ges. **33**, 2347.

²⁹⁾ Monatsh. f. Chem. **6**, 692.

³⁰⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 1577.

Löst man die Methylsulfatschmelze in Alkohol und setzt Pikrinsäure zu, so entsteht das schon erwähnte *N-Methylpapaveriniumpikrat*, das leicht an seinem doppelten Schmelzpunkte erkannt werden kann. Die Mischprobe mit einem direct aus Papaveriniumjodmethylat dargestellten Präparate ergab Identität (Schmelzp. 132° und 176°).

Schiesslich haben wir auch direct Jodmethyl an das Betain addirt durch vier Stunden langes Erwärmen der Componenten auf 100° . Der Röhreninhalt wird aus Alkohol krystallisirt und schmilzt zuerst unter Entwicklung von Alkoholdämpfen bei 95° , nach dem Erstarren bei 193° . Nochmals krystallisirt, schmilzt das Jodid neben einer Capillarröhre mit Papaverinjodmethylat, wie dieses bei 195° . Wir haben daraus ebenfalls das *N-Methylpapaveriniumpikrat* isolirt und durch die Mischprobe identificirt; bei dieser Gelegenheit liess sich constatiren, dass die Krystallflüssigkeit aus den Pikrat vom Schmelzp. 132° bis 133° nur sehr schwer entweicht.

0,3780 g verloren bei 110° 0,0065 g, also 2,76 pC., bei 160° noch 0,0008 g, also im Ganzen 3,28 pC. Für $\frac{1}{2}$ Mol. Alkohol + $C_{27}H_{26}N_4O_{11}$ würden sich 3,80 pC. berechnen, für die Formel mit einem Mol. Wasser berechnen sich 3 pC. Diese Zahlen und die Hartnäckigkeit, mit der die Krystallflüssigkeit bis zu 132° zurückgehalten wird, deuten eher auf einen Wassergehalt hin.

Derivate des N-Aethylpapaveriniums.

Jodäthylat des Papaverins. Dieses Salz entsteht vollkommen entsprechend den Angaben Huetlin's³¹⁾ beim Erwärmen der Componenten (15 Stunden im geschlossenen Rohre auf 100°); so dargestellt, bildet es ein krystallinisches, gelbes Pulver vom Schmelzp. 216° (unter Zersetzung und Gasentwicklung). Es krystallisirt aus Alkohol und Wasser in grossen, gelben Krystallen. Aus letzteren ohne Krystallflüssigkeit. Schmelzp. 216° .

³¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 1577.

Das *Bromäthylat des Papaverins*³²⁾ entsteht quantitativ beim Erwärmen von 15 g Papaverin und 8 g Bromäthyl im geschlossenen Rohre (10—12 Stunden auf 100°). Aus heissem Wasser erhält man das Salz leicht in hellgelben, durchsichtigen, wasserhellen Krystallen, die beim Verluste des Krystallwassers sich tiefer färben. Die lufttrockne Substanz schmilzt je nach der Geschwindigkeit des Erwärmens zwischen 60° und 100°. Wird sie sehr langsam auf einem Uhrglase erwärmt, so kann man das Krystallwasser ohne vorhergehende Schmelzung bei 100° entfernen; aber selbst wenn bei 110° einige Zeit weiter getrocknet wurde, zeigt ein derartiges Präparat bei 140° wieder Sintererscheinungen, wird dann wieder fest und giebt nun den richtigen, dem Bromäthylat zukommenden Schmelzpt. 206—207° (rothe Flüssigkeit). Claus und Huetlin geben [Ber. d. deutsch. chem. Ges. **18**, 1577] den Schmelzpunkt 110—111°, Goldschmiedt giebt an: erweicht bei 98° bis 112° und schmilzt bei 140—145°. Diese Angaben finden in dem geschilderten Verhalten der Substanz ihre Erklärung. 0,4362 g verlieren nach drei Tagen im Exsiccator 0,0374 g und nach vier Stunden bei 110° bis zum constanten Gewicht getrocknet noch 0,0252, im Ganzen 0,0626. (Von der Voraussetzung ausgehend, dass der Rest kein, erst über 140° entweichendes, Wasser enthält.)

	Berechnet für	Gefunden
	$C_{20}H_{41}NO_4 \cdot C_2H_5Br + 4H_2O$	
H ₂ O	13,86	14,35

Einwirkung von Dimethylsulfat auf das Betain des N-Aethyl-norpapaverinums. 0,15 g des wasserfreien Betains werden eine Stunde mit 0,7 g Dimethylsulfat auf 100° erwärmt, die in der Kälte erstarrende Masse in Alkohol gelöst und getrocknet und in Fractionen mit alkoholischer Pikrinsäurelösung gefällt.

³²⁾ Foullon, Monatshefte **6**, 695; Beckenkamp, Journ. für prakt. Chem. **47**, 525. Dieses Salz ist mit dem Norpapaverinderivat (siehe oben) von den Wiener Chemikern verwechselt worden. Monatsh. f. Chemie **10**, 685.

Die gelb ausfallenden Fractionen sind das Pikrat. Nach zweimaliger Krystallisation schmilzt der Körper bei 153° und erweist sich mit dem von Decker und Klauser³³⁾ bereiteten *Pikrat des N-Aethylpapaveriniums* (aus Papaverinjodäthylat) identisch. Das Präparat enthielt ein Mol. Krystallalkohol.

0,5078 g verloren bei 110° 0,0350 g.

0,5078 g „ „ 110° 0,0414 g.

Berechnet für		Gefunden	
$C_{28}H_{28}N_4O_{11} + C_2H_6O$			
C_2H_6O	7,16	6,89	8,15

I. 0,1885 g der bei 110° getrockneten Substanz gaben 0,3844 CO_2 und 0,0778 H_2O .

II. 0,2144 g gaben 0,4418 CO_2 und 0,0903 H_2O .

Berechnet für		Gefunden	
$C_{28}H_{28}N_4O_{11}$		I.	II.
C	56,34	56,61	56,20
H	4,73	4,62	4,71

Salze des N-Benzylpapaveriniums.

Diese Salze sind zuletzt von Decker und Klauser³⁴⁾ beschrieben und ihre verhältnissmässig leichte Umwandlung in Isopapaverinbasen angegeben worden. Wir haben nun versucht, unter denselben Bedingungen wie oben ein Phenolbetain herzustellen. Es stellte sich aber heraus, dass die innere Verseifung der Methoxylgruppe hier nicht mit derselben Leichtigkeit stattfindet. Das Reactionsproduct enthielt reichliche Mengen der gelben Benzylisopapaverinbase und bei seiner Verarbeitung an der Luft erhielten wir statt des Betaïns das schon früher als Oxydationsproduct der Isobase beobachtete N-Benzyl-dimethoxyisochinolon³⁵⁾ vom Schmelzp. 167° .

Die Wiener Chemiker³⁶⁾ beschreiben ein „Benzylpapaveriniumoxyd“ vom Schmelzp. 165° und geben auf diese Formel

³³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. **37**, 526 (1904).

³⁴⁾ a. a. O.

³⁵⁾ Decker und Klauser und Decker und Koch, a. a. O.

³⁶⁾ Monatsh. f. Chem. **9**, 755 u. f.

stimmende Analysen. Wir haben den Versuch nach ihren Angaben wiederholt und in reichlicher Menge das Isochinolon isolirt und keine andere hochschmelzende Base daneben. Es ist also nicht daran zu zweifeln, dass die Wiener Chemiker gleichfalls diesen Körper in Händen hatten³⁷⁾, umsomehr als ihre Analysen leidlich zu dieser Formel stimmen³⁸⁾.

Das Isochinolon giebt nur mit concentrirten Säuren unbeständige, dissociirende, stark sauer reagirende Salze und mithin können die als Benzylpapaveriniumsalze von den Wiener Chemikern beschriebenen nicht seine Salze sein. Den Schmelzpunkten nach zu urtheilen hatten die Wiener Chemiker dieses Mal offenbar die wahren quaternären Benzylpapaveriniumsalze in Händen. Für das Pikrat finden sie 185°, D. und K. 192°. Das von D. und K. auch dargestellte Pikrat des Isochinolons hat ganz andere Eigenschaften.

Einwirkung von alkoholischem Alkali auf Papaverinjodmethylat.

(Mitbearbeitet von *Max Girard*.)

Wie bereits erwähnt, bildet sich bei der Darstellung der Betaïne vermittlels Aetzalkalien stets ein phenolartiger Körper, dessen Auftreten durch Anwendung des Baryumhydroxydes vermieden werden kann. Wir haben durch Controlversuche festgestellt, dass die Verbindung nicht ein weiteres Einwirkungsproduct alkoholischer Kalilauge auf die Phenolbetaïne ist, son-

³⁷⁾ Siehe auch Claus und Kassner, Journ. f. prakt. Chem. **56**, 321.

³⁸⁾ Das „Papaverinphenacyloxyd“ von Seuter, Monatsh. f. Chem. **9**, 1035, muss auch eine andere Constitution oder Zusammensetzung besitzen, als dieser Autor ihm zuschreibt. Was die Ammoniumhydroxyde oder Alkoholate, die Claus und Kassner aus dem n-Propyljodid des Papaverins erhalten hatten, anbelangt, so genügen ihre Angaben nicht, zu entscheiden, ob sie hier die Carbinole und deren Aether, oder die wahren Ammoniumhydroxyde und deren Aether beobachtet haben.

dern, dass es seine Entstehung einer nebenbei verlaufenden Reaction verdankt, die bei starken Concentrationen des Alkalis in den Vordergrund tritt. Die Reaction ist als weitere Einwirkung von Alkali auf die Isopapaverinbasen zu deuten.

Goldschmiedt und Stransky haben diese stickstofffreie Verbindung zuerst isolirt. Sie constatirten, dass gleichzeitig Monoalkylamin entweicht und gaben die leichte Oxydirbarkeit der alkalilöslichen Verbindung zu einem blauen Farbstoff an.

Wir haben nun gefunden, dass in der Einwirkung *alkoholischer* Alkalilauge auf die Papaverin-Halogenalkyle oder -Methylsulfat die Bedingungen gegeben sind, unter denen die Reaction ausschliesslich in dieser Richtung verläuft und die Bildung von Phenolbetainen vermieden wird.

Kocht man ein quaternäres Papaveriniumsalz mehrere Stunden in einer Lösung von 3—4 Mol. Kaliumhydroxyd in Alkohol, so färbt sich zuerst die Flüssigkeit gelb bis orange. In diesem Stadium krystallisiren beim Abkühlen reichliche Mengen Isopapaverinbase aus. Man setzt das Kochen bis zur Entfärbung und Aufhören der Alkylaminentwicklung fort. Natürlich ist für Fernhaltung des Luftsauerstoffs (Quecksilberschluss) zu sorgen, denn sonst findet man reichliche Mengen der Oxydationsproducte der Isobase (Alkyldimethoxyisochinolon, Veratrum-säure u. s. w.). Nach dem Erkalten der beinahe farblosen Flüssigkeit ist der Kolben von einem Krystallbrei des Kaliumsalzes der neu gebildeten Verbindung angefüllt.

Man saugt dasselbe ab, löst es in Wasser und fällt den phenolartigen Körper mit Kohlensäure aus. Zum Umkrystallisiren haben wir Chloroform benutzt, in dem er verhältnissmässig leicht löslich ist, und aus dem er in glitzernden, an der Luft schnell verwitternden, zusammengewachsenen Nadeln herauskommt. Die Analysen des bei 180° schmelzenden Körpers ergaben durchweg höhere Werte, als die Wiener Chemiker gefunden hatten.

0,1445 g gaben 0,3753 CO₂ und 0,0840 H₂O.

0,1520 g „ 0,3956 CO₂ „ 0,0887 H₂O.

0,1528 g gaben 0,3978 CO₂ und 0,0850 H₂O.

0,2094 g „ 0,3527 AgJ.³⁹⁾

Berechnet für		Gefunden		
C ₂₀ H ₂₀ O ₅ oder C ₁₀ H ₉ O(OCH ₃) ₄				
C	70,55	70,84	70,98	71,02
H	6,50	6,50	6,38	6,08
OCH ₃	36,6	36,3	—	—

Die Formel C₂₀H₂₀O₅ leitet sich von derjenigen des N-Methyl-isopapaverins durch Ersatz einer NCH₃-Gruppe durch ein Sauerstoffatom ab. Darnach würde der ganze Prozess sich in die einfache Gleichung fassen lassen

doch sind die Analysenzahlen nicht genügend scharf und stimmen nicht befriedigend mit der Theorie, um hier weitere Schlüsse auf die Constitution des Körpers machen zu können. Die Verbindung ist in der Kälte in Alkali löslich, lässt sich leicht acetyliren, benzoyliren und methylyren.

Der blaue Farbstoff, den man in alkalischer Lösung durch Oxydation erhält, ist in Wasser und Alkalien unlöslich, in Benzol leicht löslich. Er liess sich schlecht reinigen, da wir ihn nicht krystalliren konnten, doch lassen die Analysen und Methoxylbestimmungen mit Sicherheit erkennen, dass durch die Oxydation nur Wasserstoff ausgetreten ist und dass die vier Methoxylgruppen intact geblieben sind. Also beruht die Farbstoffbildung auf einem ähnlichen Prozess wie die Oxydation von Indigweiss zu Indigo. Die Reductionsproducte des Farbstoffs sind farblos und alkalilöslich und färben sich an der Luft wiederum blau. Der Farbstoff bildet also eine richtige Küpe⁴⁰⁾.

³⁹⁾ Diese Methoxylbestimmung sowie die zwei ersten Analysen wurden mit einem aus Alkohol umkrystallisirten Producte ausgeführt.

⁴⁰⁾ Sollte sich die Formel für das Phenol C₂₀H₂₀O₅ als richtig erweisen, so wäre es nicht unmöglich, dass die fortgesetzte Einwirkung von alkoholischem Kalium auf die Isopapaverinbase unter Oeffnung des Isochinolinringes und darauffolgender Schliessung

Schlusswort.

Die Einwirkung von Alkalien auf Papaverinhalogenalkylate verläuft also je nach den Bedingungen nach drei Richtungen.

1) *Stark verdünnte Alkalien* setzten das quaternäre Papaveriniumhydroxyd in Freiheit und dieses erleidet allmählich eine intramolekulare Verseifung, indem Phenolbetain gebildet wird.

2) *Concentrirte Alkalien* verwandeln das Ammoniumhydroxyd in der Kälte in das isomere Carbinol und dieses unter Wasserabspaltung in die Isopapaverinbasen, die durch Luftoxydation in Isochinolone und Veratrylaldehyd zerfallen. Letzterer wird durch Natronlauge weiter in Veratrylalkohol und Veratrum-säure verwandelt.

3) In *alkoholischer* Lösung wirken die *Alkalien* unter Ausscheidung von Alkylaminen und Bildung eines Phenols, dessen Constitution noch nicht aufgeklärt ist, der aber jedenfalls einer tiefgreifenden Veränderung des Moleküls seine Entstehung verdankt.

Alle drei Reactionen sind neu und waren nicht vorauszu-sehen. Dies fordert zu folgenden Betrachtungen heraus.

Wenn wir bei einer verhältnissmässig so gut studirten Reaction, wie die Zersetzung der cyklischen quaternären Ammoniumbasen sie vorstellt, in ihrer Anwendung auf das einfachste in seiner Constitution seit langem bekannte Opiumalkaloid, das Papaverin, auf drei unerwartete und noch unbekannte Reactionen stossen, so ist der Schluss gerechtfertigt, dass wir beim Arbeiten mit den Opiumalkaloiden uns auf äusserst wenig erforschem Boden befinden, trotz der umfangreichen Literatur. Die Bestimmung der Constitution durch Abbau ist natürlich eine erste sichere Grundlage. Sie giebt uns aber lange noch nicht die

zum Naphtalinring ein Tetramethoxyphenyl- α -naphtol von dieser Formel entstehen lässt. Der blaue Farbstoff würde das Cedriret desselben sein, und es würde ihm die Formel $C_{40}H_{36}O_{10}$ zukommen.

Möglichkeit, die Umwandlungen und Reactionen dieser complicirten Gebilde vor auszusehen, Umlagerungen zu vermeiden und durch Synthese das Gebiet aufzuschliessen.

Zwischen den zugänglichen, besser untersuchten einfachen heterocyklischen Ringen einerseits, und den Muttersubstanzen der Alkaloide anderseits, besteht hier noch eine grosse Lücke. So lange dieselbe nicht systematisch ausgefüllt sein wird, und so lange die Muttersubstanzen nicht genügend bekannt und studirt sein werden, werden sich die Arbeiten bei jedem einzelnen Alkaloid langsam auf mühsamen, und unsicheren Bahnen bewegen und ein synthetischer Erfolg vom Zufall abhängen.