

Untersuchungen aus dem Laboratorium der Universität Freiburg i. B.

CXXII. Zur Kenntniss des Papaverinäthylbromids;

von

Ad. Claus.

Die Veranlassung, auf den in der Ueberschrift bezeichneten Gegenstand von Neuem zurückzukommen, ist durch die krystallographische Untersuchung gegeben worden, bei welcher bekanntlich die einerseits von Beckenkamp¹⁾, andererseits von v. Foullon²⁾ vorgenommenen Bestimmungen nicht ganz zu übereinstimmenden Resultaten geführt haben. Der in dieser Beziehung sich zunächst aufdrängende Gedanke war wohl zweifellos der, dass das Bromäthyl-Additionsprodukt des nicht über das Oxalat gereinigten Papaverins — d. h. des Präparates, wie es bei der Analyse Zahlen ergiebt, die zu der Formel mit 21 C-Atomen stimmen, und wie es der Untersuchung Huetlin's zu Grunde lag, — etwa wesentliche Verschiedenheiten in seinen krystallographischen Beziehungen gegenüber der Krystallform des aus gereinigtem Papaverin (C₂₀ . . .) dargestellten Bromäthylatester zeigen möchte, wie es v. Foullon für seine Messungen zu Gebote stand. —

Da die von Huetlin's Arbeit her in meiner Sammlung aufbewahrten Präparate dieser Verbindung selbstverständlich sämmtlich⁴⁾ verwittert waren, also doch hätten umkrystallisirt werden müssen, so wurde es zunächst vorgezogen, — schon um nicht in der Menge beschränkt zu sein — beide Bromäthylate ganz von frischem darzustellen, zumal sowohl im ungereinigten

¹⁾ Zeitschr. für Kryst. 12, 161.

²⁾ Wien. Mon. (1889) 10, 684.

³⁾ Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. 1886.

⁴⁾ Auch ein durch Einschmelzen in ein Rohr vor der Berührung mit der äusseren Luft bewahrter Krystall von der Grösse einer mittleren Haselnuss war auf der Oberfläche so weit verwittert, dass, wenn auch die Winkel wohl noch annähernd zu erkennen waren, doch von einer Benutzung desselben zu Messungen nicht die Rede sein konnte.

wie in (mit Oxalsäure) gereinigtem Zustand — und zwar in beiden Formen analysirt — von demselben Alkaloid¹⁾, welches zu den früheren Untersuchungen benutzt worden war, mehr als reichliche Quantitäten zur Verfügung standen. — In Gemeinschaft mit Dr. Howitz, der es auf meine Veranlassung übernommen hatte, das zu den krystallographischen Untersuchungen nöthige Material für Prof. Beckenkamp zu beschaffen, bin ich dann noch einmal in der am Schluss dieser Notiz kurz zu beschreibenden Weise auf das Verhalten des Bromäthylates gegen Alkalien in der Kälte zurückgekommen. —

Die von uns ohne jede besondere Vorrichtung aus den bis zu einer gewissen Concentration eingedampften wässrigen Lösungen durch Stehenlassen über Schwefelsäure im Exsiccator bei mittlerer Zimmertemperatur wiederholt gezogenen Krystalle zeigten für beide Präparate entschieden stets denselben Habitus, wie die früher untersuchten Krystalle. Und wenn sich bei den einzelnen Bestimmungen, welche Beckenkamp an einer grösseren Anzahl der von uns in der beschriebenen Weise gezüchteten Krystalle ausführte, für die einzelnen Individuen wiederholt Differenzen — etwa innerhalb der Unterschiede, welche auch Beckenkamp's frühere und v. Foullon's Messungen zeigen, — ergaben, so kamen diese Verschiedenheiten nicht weniger bei den einzelnen Individuen desselben Präparates, wie für die beiden verschiedenartigen Präparate selbst zum Ausdruck. — Ich beschränke mich hier auf die Wiedergabe nur einer Messung, welche die vollkommenste Uebereinstimmung mit v. Foullon's Zahlen ergibt. — Die Mittheilung Beckenkamp's lautet:

¹⁾ Dieser grössere Vorrath von Papaverin war seiner Zeit angeschafft worden in der Hoffnung, eine bestimmte Verbindung auffinden und definiren zu können, welche als Verunreinigung in dem käuflichen Alkaloid die Erhöhung des Kohlenstoffgehaltes auf C_{21} für das Molekül verursachen möchte. — Obgleich damals wesentlich zu diesem Zweck mehrere hundert Gramm der käuflichen Base nach der Oxalsäure-reaction verarbeitet worden sind, ist es doch nicht gelungen, neben dem Papaverin (C_{20} . . .) eine bestimmte zweite Substanz zu isoliren. Unter ziemlichen Verlusten hinterblieben schliesslich nur braune Mutterlaugen, aus denen sich auch nach längerem Stehen etwas Krystallinisches nicht mehr gewinnen liess.

„Krystallsystem: monoklin (?)

$$a:b:c = 1,1074:1:1,6274.$$

$$\beta = 89^\circ 32'.$$

Beobachtete Formen: $c = (001) \circ P$, $m = (110) \infty P$, $r = (101) P \infty$,
 $q = (011) P \infty$.

Spaltbarkeit vollkommen nach dem Orthodoma r , welches meist vorherrscht. m und q sind durchgehends so ausgebildet, dass die vier zusammengehörigen Flächen gleich gross erscheinen; bald sind die Flächen von m , bald die von q grösser.

Nachstehende Tabelle giebt die beobachteten und berechneten Winkelwerthe, rechts stehen die entsprechenden Werthe v. Foullon's.

	Messung:	Berechnung:	v. Foullon:
$c:r (001):(101)$	$54^\circ 46'$	—	$54^\circ 52' (bm)$
$m:q (\bar{1}10):(011)$	$51^\circ 20'$	—	$51^\circ 29' (ld)$
$q:r (011):(101)$	$72^\circ 5'$	—	$71^\circ 41' (dm)$
$r:m (101):(\bar{1}\bar{1}0)$	$56^\circ 35'$	$56^\circ 35'$	$56^\circ 41' (ml)$
$c:q (001):(011)$	$57^\circ 58'$	$57^\circ 46'$	$57^\circ 25' (db)."$

„Abgesehen davon, dass die Winkelwerthe vollständig innerhalb der zu erwartenden Fehlergrenze übereinstimmen, ist auch die Flächenbildung dieser Krystalle genau dieselbe, wie bei den von v. Foullon gemessenen, sodass an der Identität derselben kein Zweifel sein kann.“

Inzwischen hatte Beckenkamp von dem aus nicht-gereinigtem Papaverin dargestellten Bromäthylat verwitterte Krystalle zum Umkrystallisiren benutzt und zwar die Krystallisation durch langsames Verdunsten der Lösung im Keller vor sich gehen lassen. Die Untersuchung der unter diesen Umständen erhaltenen Krystalle lieferte folgendes Resultat:

„Krystallsystem: triklin.

$$a:b:c = 1,1883:1:0,8811.$$

$$\alpha = \gamma = 90^\circ, \quad \beta = 75^\circ 31'.$$

Beobachtete Formen:

$$c = (001) \circ P, \quad m = (110) \infty P', \quad n = (\bar{1}\bar{1}0) \infty P', \quad a = (100) \infty P \infty, \\ o = (11\bar{1}) P, \quad x = (\bar{1}\bar{1}\bar{1}) P, \quad u = (111) P', \quad v = (\bar{1}\bar{1}1) P."$$

„Der Habitus ist entweder prismatisch nach der c -Axe, und dann hat derselbe meist durchaus monoklinen Charakter, oder tafelförmig nach n ; bei dem letzteren Habitus fehlen entweder die Flächen u , v , a ganz, oder treten doch bedeutend zurück.

Es wurden gemessen:	Berechnet:
$a:c = (100):(001) = 75^\circ 31'$	—
$a:m = (100):(110) = 49^\circ 0'$	—
$c:x = (001):(\bar{1}\bar{1}1) = 53^\circ 50'$	—
$m:c = (110):(001) = 80^\circ 40'$	$80^\circ 33'$

	Gemessen:	Berechnet:
$x : o = (\bar{1}11) : (\bar{1}\bar{1}1) = 77^{\circ} 20'$		$76^{\circ} 16'$
$a : o = (100) : (1\bar{1}\bar{1}) = \text{—}$		$69^{\circ} 9'$
$a : u = (100) : (111) = \text{—}$		$52^{\circ} 28'$
$c : u = (001) : (111) = 42^{\circ} 45'$		$43^{\circ} 15'$
$u : x = (111) : (\bar{1}\bar{1}1) = \text{—}$		$58^{\circ} 23'$
$n : o = m : x = (110) : (\bar{1}11) = 76^{\circ} 30'$		$76^{\circ} 33'$
$u : v = (111) : (1\bar{1}\bar{1}) = \text{—}$		$63^{\circ} 14'$
$m : o = (110) : (1\bar{1}\bar{1}) = 46^{\circ} 29'$		$45^{\circ} 37'$
$m : u = (110) : (111) = 37^{\circ} 48'$		$37^{\circ} 18'.$

„Die Schwankung derselben Kantenwinkel an verschiedenen Krystallen war eine recht beträchtliche, sie betrug sogar zuweilen mehrere Grade. Es war daher geometrisch nicht möglich, eine Abweichung im triklinen Sinn von der monoklinen Symmetrie nachzuweisen. Aber trotzdem ist das triklone System dieser Krystalle wegen der Flächenbeschaffenheit und des optischen Verhaltens unzweifelhaft. n ist immer, x zuweilen parallel der Combinationskante nx gestreift; m und o sind immer glatt. Die Auslöschung geht auf m ungefähr parallel der Kante mn , auf n ist sie gegen dieselbe Kante etwa 11° geneigt.“

Als dann weiter mit den Lösungen des aus gereinigtem Papaverin dargestellten Bromäthylates Krystallisationen unter den zuletzt beschriebenen Umständen durch langsames Eindunsten im Keller vorgenommen wurden, wurden genau dieselben triklinen Krystalle erhalten, deren Bestimmung im Vorstehenden gegeben ist. Und damit ist denn ganz zweifellos nachgewiesen, dass es für die Krystallform des Bromäthylates ohne jeden Einfluss ist, ob dasselbe aus dem nicht gereinigten Papaverin, dessen Zusammensetzung der Formel C_{21} ... entspricht, oder aus dem über das Oxalat gereinigten Alkaloid der Formel C_{20} ... dargestellt wird.

Ob das Papaverinäthylbromid wirklich dimorph, monoklin und triklin krystallisirt, oder ob die bisher als monoklin bezeichneten Krystalle nur einen anderen Habitus der zuletzt beschriebenen triklinen Form repräsentiren, das muss vorläufig noch unentschieden bleiben, indess setzt Prof. Beckenkamp die Untersuchung fort.

Versetzt man die nicht zu verdünnten wässrigen Lösungen des Papaverinäthylbromids in der Kälte mit 10–20-procentiger Natronlauge, so nimmt man auf Zusatz eines jeden

Tropfens der Lauge das Eintreten einer gelben Trübung wahr, die beim Schütteln so lange wieder verschwindet, bis ein gewisser (von den Concentrationsverhältnissen abhängiger) Ueberschuss des Alkalis erreicht ist. Von da an bildet sich ein bleibender, intensiv gelber Niederschlag, der bei günstigen Concentrationsumständen als klumpige, dicke, aus undeutlichen, halbweichen Krystallen bestehende Masse schliesslich die ganze Reactionsflüssigkeit zu einem dunkelcitrongelben Magma gestehen macht. Giesst man auf diesen Brei die nöthige Menge — je nachdem das gleiche oder doppelte Volum — kaltes Wasser, so löst sich Alles wieder ganz klar, aber zu einer vollkommen farblosen Flüssigkeit auf. Schüttelt man nun diese farblose wässrige Lösung mit Aether, so erhält man eine wieder intensiv gelbe ätherische Lösung, welcher nach ihrer Trennung von der alkalischen Flüssigkeit durch Ausschütteln mit reinem Wasser von diesem wieder Alles unter vollständigem Verschwinden einer jeden Spur gelber Färbung entzogen wird. Wird dieser wässrigen Lösung, die intensiv alkalisch reagirt, eine verhältnissmässig geringe Menge Alkali zugesetzt, so geht wieder die gelbe Verbindung in den Aether über und theilt ihm die alte intensiv gelbe Farbe. —

Offenbar liegen hier zwei Formen einer Base vor, von denen die eine farblos, in Wasser löslich, in Aether unlöslich ist und durch Alkalien (unter Wasserentziehung?) in die andere, in Aether lösliche, gelbe Form übergeführt wird, welche durch Wasser wieder in die erste Form übergeht.

Dass sich das in der That so verhält, geht auch aus folgenden Erscheinungen hervor.

Dunstet man die gelbe ätherische Lösung, wie man sie übrigens auch direct erhält, wenn man wässrige Lösungen des Papaverinbromäthylates mit Ammoniak versetzt und mit Aether ausschüttelt, zur Trockne ein, so hinterbleibt ein gelbes, soweit unsere Erfahrungen bis jetzt reichen, nicht fest werdendes Oel, das sich in reinem Wasser mit intensiver alkalischer Reaction zu einer farblosen Flüssigkeit löst. Wird diese wässrige Lösung ganz zur Trockne eingedunstet, so hinterbleibt auch bei Zimmertemperatur, nicht nur auf dem Wasserbad, wieder das gelbe Oel. Geschieht die Concentration

der wässrigen Lösung der Base aber derart, dass eine Ausscheidung ohne Trockenwerden erfolgt, dann erhält man blassgelbe, fast farblose Krystalle¹⁾, die beim Trocknen wieder in das gelbe, in Aether lösliche Oel übergehen, als solche dagegen in Aether unlöslich sind.

Leitet man durch die farblose, stark alkalisch reagirende Lösung Kohlensäure, so nimmt die alkalische Reaction ab, aber Kohlensäure ist in der Lösung nicht nachzuweisen. Durch Neutralisiren mit anderen Säuren wird aus beiden Basenformen jeweils dasselbe Salz, das identisch ist mit dem entsprechenden Alkylat, gebildet. —

Wird die wässrige Lösung des Bromäthylates mit Silberoxyd zersetzt, so giebt, wie schon früher erwähnt, die stark alkalische Lösung des entstandenen Ammoniumhydroxydes nichts an Aether ab. Offenbar enthält diese so erhaltene Lösung — abgesehen von gewissen, bei der Silberoxydreaction, wie es scheint, ausserordentlich gern entstehenden und Rothfärbung bedingenden Oxydationsprodukten — dieselbe Base, wie die oben beschriebene, farblose, wässrige Lösung; wenigstens zeigt sie das gleiche Verhalten gegen Kohlensäure und giebt auch sofort auf Zusatz von etwas Alkali an Aether das gelbe Oel ab.

Wenn es nach dem Gesagten kaum zweifelhaft sein kann, dass ich jetzt endlich das so lange vergeblich gesuchte Ideal von quaternären Ammoniumbasen gefunden habe, an denen sich der Uebergang der einen, in Wasser löslichen Form — als Ammoniumhydroxyd — in die andere, in Aether lösliche Form — als Alkylenammonium — direct, vorwärts und rückwärts, geradezu von selbst vor Augen führt, so hoffe ich, mit diesem Material zugleich in der Lage zu sein, auch den Unterschied in der Zusammensetzung dieser beiden Formen von Ammoniumbasen, sowie ich ihn von jeher, entsprechend den oben gebrauchten Bezeichnungen, aufgefasst habe, direct auf analytischem Wege beweisen zu können. — Natürlich behalte ich mir vor, auch andere Alkylate des Papaverins in den Kreis dieser Untersuchungen zu ziehen.

In gewissem Sinne könnte es auffallend erscheinen, dass

¹⁾ Diese Krystalle lösen sich leicht in Alkohol und werden aus dieser Lösung durch Aether wieder krystallinisch ausgeschieden.

bisher Niemand dazu gekommen ist, die Einwirkung der Alkalien in der Kälte auf die Alkylate des Papaverins zu untersuchen, denn in der That bewirkt schon Ammoniak in ziemlich verdünnter Lösung die Zersetzung, die man freilich, da kein Niederschlag entsteht, nicht direct wahrnimmt, die aber sofort beim Schütteln mit Aether durch die intensive Gelbfärbung desselben in Erscheinung tritt. In diesem Verhalten seiner Alkylate steht das Papaverin im vollsten Gegensatz zu den Chinaalkaloïden und zu dem Narceïn, deren Halogenalkylate bekanntlich erst bei anhaltendem Kochen von den wässrigen Alkalien verseift werden. Und da ich damals direct im Anschluss an die Untersuchungen eben dieser Alkaloïde das Studium der Alkylate des Papaverins veranlasst hatte, so wird man verstehen, wie es kam, dass auch auf die letzteren die Einwirkung der Alkalien sogleich bei höherer Temperatur vorgenommen wurde, umsomehr als, wie aus dem oben Gesagten ersichtlich ist, in verdünnten Lösungen die Einwirkung der Alkalien in der Kälte für sich nicht in Erscheinung tritt, also nicht unmittelbar wahrnehmbar ist.

Werden die Lösungen des Papaverinäthylbromids mit den wässrigen Alkalien gekocht, so tritt nur sehr langsam Veränderung und Verharzung der Base ein. Auch nach mehrstündigem Kochen besteht das nun in Form eines dunkelrothen resp. braunen Harzes abgeschiedene Produkt im Wesentlichen noch aus der oben beschriebenen Ammoniumbase in ihren zwei Formen, und es lässt sich aus demselben beim Behandeln mit Bromwasserstoff das krystallisirte Bromäthylat, je nachdem die Verharzung weniger oder mehr vorgeschritten war, leichter oder weniger leicht wieder erhalten. In dieser Beziehung muss ich den Angaben Goldschmidt's und Stransky's nach unseren jetzigen Erfahrungen durchaus Recht geben und ich freue mich hinzufügen zu können, dass auch die zum Theil recht auffallend erscheinenden Widersprüche in den Beobachtungen dieser Chemiker — wie z. B. dass Goldschmidt¹⁾ dieselbe Base in Aether unlöslich findet, die Stransky als in Aether leicht löslich beschreibt — in der That nur scheinbar sind und gerade in dem oben Ausgeführten ihre ein-

¹⁾ Vergl. dies. Journ. [2] 40, 478. — Wien. Mon. 9, 753 u. 10, 679.
Journal f. prakt. Chemie [2] Bd. 47.

fache Erklärung erhalten haben. — Was die von Huetlin erhaltenen Produkte anbetrifft, so entstehen, wie wir uns überzeugt haben, derartige unhandliche, durchaus verharzte Substanzen erst nach sehr lange anhaltendem Erhitzen der alkalischen Reactionsgemische. Offenbar können dieselben aber heute, nachdem nachgewiesen ist, dass die Papaverinalkylate von den Alkalien schon in der Kälte sofort und glatt umgesetzt werden, nicht mehr als directe und einfache Verseifungsderivate des Bromäthylates angesehen werden, wie das wohl eine gewisse Berechtigung haben mochte, solange man der Meinung war, die Verseifung dieser Alkylate durch Alkalien erfolge überhaupt nur bei anhaltendem Erhitzen und könne daher nur unter gleichzeitiger Verharzung erreicht werden. Vielmehr müssen diese Substanzen jetzt als Produkte tiefer gehender Zersetzung erscheinen und können als solche, insofern sie nicht mehr den Ausgangspunkt für Constitutionsableitungen zu bilden vermögen, ein Interesse kaum mehr beanspruchen.

Natürlich ist mit diesen Beobachtungen auch die frühere, von mir aus der unrichtigen Voraussetzung über den Vorgang der Verseifung abgeleitete Schlussfolgerung hinfällig geworden, dass in Betreff der Verseifung seiner Alkylate durch Alkalien das Papaverin in dem gleichen Sinne functionire, wie es für die Chinaalkaloïde, füs das Narcëin und vor Allem für das Isochinolin festgestellt ist. — Nachdem bekanntlich durch die Untersuchungen Goldschmiedt's der genetische Zusammenhang zwischen Papaverin und Isochinolin experimentell nachgewiesen ist, konnte man diese Schlussfolgerung bisher sogar als eine ganz besonders plausible und wahrscheinliche bezeichnen. In der That aber hat, wie oben gezeigt, das Experiment bewiesen, dass die Verseifung der Papaverinalkylate nicht im Sinne der Isochinolinreaction verläuft, d. h. nicht zu in Aether löslichen, tertiären Alkylenbasen führt, die sich durch die vollständige Verschiedenheit ihrer Salze von den isomeren Alkylaten charakterisiren, sondern dass die Papaverinalkylate im Gegentheil die Chinolinreaction in ausgesprochener Weise geben, nämlich quaternäre Alkylen-Ammoniumbasen liefern, welche

nicht nur Salze bilden, die mit den Alkylaten identisch sind, sondern welche sogar direct durch Wasseraufnahme in die Ammoniumhydroxyde übergehen.

Wenn mit dieser Art der Auffassung und Darstellung dieser Reactionen der thatsächliche genetische Zusammenhang von **Isochinolin** und **Papaverin** in einem gewissen Widerspruch zu stehen scheinen könnte, so ist das in der That doch nur scheinbar. Denn nachdem wir an einer ganzen Reihe von Beispielen der Chinolinreihe und kürzlich auch für das Isochinolin¹⁾ nachgewiesen haben, wie gerade in Bezug auf die Verseifung ihrer Alkylate die Functionen der Stickstoffatome dieser Basen durch das Vorhandensein bestimmter, unter Umständen an sich ganz geringfügig erscheinender Complicationen in der Zusammensetzung in geradezu erstaunlicher Weise modificirt, ja sogar, wenn ich mich so ausdrücken darf, ins Gegentheil umgekehrt werden können, wird die Vorstellung kaum einer besonderen Erläuterung bedürfen, dass auch in dem ziemlich complicirten Molekül des Papaverins charakteristische Bindungsbeziehungen vorhanden sind, welche das seinen sonstigen Relationen nach (ähnlich oder ganz gleich) wie im Isochinolin gebundene Stickstoffatom nicht einfach als solches zur Geltung kommen lassen, sondern ihm für bestimmte Reactionen die Wirkungsweise verleihen, welche dem Stickstoff des einfachen Chinolinmoleküles eigen ist. —

Auf die specielle Annahme, dass eben der Vorgang, in welchem der Uebergang des Isochinolins in ein tertiäres Alkylenderivat bestehend anzusehen ist, im Papaverin wegen seiner Constitution überhaupt nicht oder nicht mehr statthaben kann, gedenke ich in nächster Zeit ausführlicher zurückzukommen. Jedenfalls möchte ich dazu noch weitere Ergebnisse der mit Isochinolin und mit den Chinaalkaloïden bereits in Ausführung befindlichen Untersuchungen abwarten.

Freiburg i. B., April 1893.

¹⁾ Dies. Journ. [2] 47, 437.