

Zur Kenntniss der Papaverinsäure und Pyropapaverinsäure

von

Dr. G. Goldschmiedt und Dr. H. Strache.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 18. Juli 1889.)

Die von dem Einen von uns bei der Oxydation des Papaverins mit Kaliumpermanganat in wässriger Lösung erhaltene zweibasische Papaverinsäure $C_{16}H_{13}NO_7$ ist von demselben schon ziemlich eingehend untersucht worden und ist deren Constitutionsformel endgiltig festgestellt. Weniger ausführlich konnte bisher über die aus derselben unter Kohlensäureabgabe beim Schmelzen entstehende Pyropapaverinsäure $C_{15}H_{13}NO_5$ berichtet werden.

Die nachstehend mitzutheilenden Beobachtungen sollen zur Ergänzung der Kenntniss der beiden genannten Säuren dienen.

Papaverinsäure.

Gelegentlich der Darstellung dieser Säure nach der von Goldschmiedt gegebenen Vorschrift, beobachtete Herr stud. chem. Fr. Fuchs, dass dieselbe aus Wasser umkrystallisirt, mit einem Molekül Krystallwasser anschiesse, welches aber, schon bei längerem Liegen an der Luft, schnell bei 100° , abgegeben wird.

0.7725 g Substanz verloren bei 100° 0.0407 g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für
$H_2O \dots \dots 5.25$	$C_{16}H_{13}NO_7 + H_2O$
	5.12

Der Trockenrückstand lieferte bei der Analyse die Procentzahlen der Papaverinsäure.

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{13}NO_7$
C	58·23	58·00
H	4·00	3·92

Ketoxim der Papaverinsäure. Schon vor längerer Zeit wurde gezeigt, dass Papaverinsäure sich unter Austritt von Wasser mit Phenylhydrazin verbinde; wie zu erwarten war, bildet sie bei Einwirkung von Hydroxylamin auch ein Ketoxim.

2 g Papaverinsäure wurden mit $3\frac{1}{2}$ g salzsaurem Hydroxylamin und 12 g Kalihydrat in wässriger Lösung 6—7 Stunden am Wasserbade erwärmt und die Flüssigkeit, die hiebei eine rothe Färbung angenommen hatte, dann noch 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Hierauf wurde mit stark verdünnter Salzsäure angesäuert und am Wasserbade schwach erwärmt. Es scheiden sich sternförmig gruppirt, nahezu weisse Nadelchen aus, die an der Saugpumpe filtrirt, mit kaltem Wasser gewaschen und dann aus absolutem Alkohol umkrystallisirt wurden. Es scheiden sich bald blendend weisse Nadelchen aus, deren Schmelzpunkt bei 154—157° liegt.

Beim Stehen an der Luft färbt sich die Substanz, wohl unter dem Einflusse des Lichtes, oberflächlich gelb, während die unteren Partien vollkommen weiss bleiben.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich die Verbindung in der Kälte leicht mit tief dunkelrother Farbe auf, beim Erwärmen wird die Flüssigkeit rothgelb. In Wasser und Alkohol ist die Substanz leicht löslich.

In Salzsäure löst sich die Ketoxim-Papaverinsäure mit dunkelgelber Farbe; aus der Lösung scheiden sich beim freiwilligen Verdunsten gelbe Nadeln der Salzsäureverbindung aus.

Die Analyse führte zu Procentzahlen, welche von der Ketoxim-papaverinsäure verlangt werden.

I. 0·1952 g Substanz gaben 0·3960 g Kohlensäure und 0·0700 g Wasser.

II. 0·2803 g Substanz gaben bei $t = 26^\circ$ und $B = 752$ mm, $V = 19\cdot5$ cm³ Stickstoff.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $C_{16}H_{14}N_2O_7$
I.	II.	
C	55·33 —	55·49
H	3·98 —	4·05
N	— 7·62	8·09

Die Substanz scheint die Isonitrosogruppe sehr leicht abzugeben; bei einer Darstellung des Ketoxims, welche sich nur in Einem Punkte von dem beschriebenen Verfahren unterschied, nämlich dadurch, dass die alkalische Lösung nicht in der Kälte mit verdünnter, sondern warm mit concentrirter Salzsäure angesäuert wurde, schied sich ein bei 230° schmelzender Körper aus, den wir sofort für Papaverinsäure hielten; da aber die Möglichkeit nicht ausgeschlossen war, dass sich ein hochschmelzendes Isomeres des Ketoxim gebildet habe, wurde die Substanz analysirt und unsere Vermuthung hierdurch bestätigt.

0·1956 *g* bei 100° getrockneter Substanz gaben 0·4120 *g* Kohlensäure und 0·0696 *g* Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $C_{16}H_{13}NO_7$
C	57·45	58·00
H	3·95	3·93

Pyropapaverinsäure.

Die Darstellung der Säure geschah nach dem bereits beschriebenen Verfahren, und zwar durch Erhitzen der Papaverinsäure bis zum Schmelzen. Die Reinigung der rohen Säure, welche früher durch Umkrystallisiren, unter Anwendung von Thierkohle bewerkstelligt wurde, kann auch mit Vortheil auf folgende Weise durchgeführt werden. Die nahezu schwarze Schmelze wird in, mit dem gleichen Volum Wasser verdünnter Salzsäure aufgelöst, die ungelösten Schmierer filtrirt. Es scheiden sich beim Erkalten roth gefärbte Nadeln aus, die eventuell nochmals aus Salzsäure umkrystallisirt werden. Die so erhaltene Salzsäure-Verbindung der Pyropapaverinsäure wird mit wenig Wasser oder Alkohol über-

gossen, namentlich bei schwachem Erwärmen leicht zersetzt und so die freie Säure sofort rein erhalten. In concentrirter Schwefelsäure löst sie sich mit derselben Farbe auf, wie die Papaverinsäure.

Eine Lösung der Säure in Wasser gibt, mit salpetersaurem Silber versetzt, einen gelben gelatinösen Niederschlag, der beim Kochen sich in einen schweren, krystallinischen, weissen verwandelt. Bleiacetat erzeugt in derselben Lösung selbst beim Kochen keine Fällung. Auf Zusatz von Kupferacetat färbt sich die Lösung smaragdgrün, bleibt aber klar, nach dem Kochen entsteht eine schwache Trübung. Eisenchlorid gibt eine gelbliche Trübung.

Zur Feststellung des Verhaltens löslicher Salze der Pyropapaverinsäure gegen Metallsalzlösungen wurde das Ammoniumsalz verwendet. Versucht man dieses in der Weise darzustellen, dass eine Lösung der Säure in überschüssigem Ammoniak zur Trockene verdampft wird, so zeigt sich, dass hierbei das Salz grösstentheils zersetzt wird und der Rückstand vorwiegend aus freier Säure besteht; es wurde daher ein sehr verdünntes Ammoniak mit fester Säure neutralisirt.

Die Lösung, welche zu nachstehenden Reactionen verwendet wurde, enthielt in 50cm^3 ungefähr 0.2g Säure.

Chlorcalcium: Keine Fällung, nach einiger Zeit Krystallisation, die sich beim Erwärmen löst, nach dem Erkalten wieder ausscheidet.

Chlorbarium: Weisse Fällung, beim Kochen in mehr Wasser löslich, beim Erkalten wieder ausfallend.

Eisensulfat: Nahezu weisser, flockiger Niederschlag, beim Stehen gelblich werdend.

Eisenchlorid: Fleischfarbiger, flockiger Niederschlag.

Cobaltsulfat: Gelbliche Trübung, nach längerem Stehen rosa gefärbte, krystallinische Ausscheidung.

Nickelsulfat: Keine Fällung.

Chromsulfat: Blaugrüner Niederschlag, beim Kochen mit grüner Farbe löslich; scheidet sich nach dem Erkalten wieder ab.

Kupfersulfat: Zeisiggrüner, gelatinöser Niederschlag, wird beim Kochen hellblau und setzt sich rasch zu Boden.

Kupferacetat: Wie bei Kupfersulfat; der durch Kochen veränderte Niederschlag ist jedoch grün gefärbt.

Bleiacetat fällt einen gelben gelatinösen Niederschlag, der sich beim Kochen harzig zusammenballt. Ein Ueberschuss des Fällungsmittels löst den Niederschlag auf; nach längerem Stehen scheiden sich aus dieser Lösung an den Wänden des Gefäßes haftende Kryställchen aus.

Silbernitrat gibt einen gelben, gelatinösen Niederschlag, der sich beim Kochen in weisse krystallinische, rasch sich zu Boden setzende Krystalle verwandelt.

Quecksilberchlorid erzeugt einen hellgelben, beim Kochen löslichen Niederschlag.

Quecksilberoxydulnitrat gibt einen eigelben, beim Kochen dunkler werdenden Niederschlag.

Salze der Pyropapaverinsäure.

Bisher konnte aus Mangel an verfügbarem Materiale nur das Silbersalz beschrieben werden; wir fügen nun noch die Beobachtungen über das Calcium- und Bariumsalz bei.

Calciumsalz: Zu einer concentrirten Lösung von pyropapaverinsauerm Ammonium wurde Chlorcalciumlösung hinzugefügt; es entsteht bald eine krystallinische Ausscheidung, die durch Kochen wieder in Lösung gebracht, beim Erkalten in Gestalt haarfeiner, zu Büscheln vereinigter, gekrümmter langer Nadelchen auskrystallisirt.

Auf dem Filter legen sich die Kryställchen zu silberglänzenden Häuten zusammen.

Bei der Analyse gaben 0·1066 bei 145° getrockneter Substanz 0·0260g schwefelsauren Kalk.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für (C ₁₅ H ₁₂ NO ₅) ₂ Ca
Ca 7·17	6·54

0·1203g Substanz verloren bei 145° 0·0137g an Gewicht.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für (C ₁₅ H ₁₂ NO ₅)Ca ₂ +4H ₂ O
H ₂ O 11·39	10·53

Bariumsalz: Dasselbe wurde in gleicher Weise dargestellt, wie das Calciumsalz. Es stellt unter dem Mikroskop quadratische rissige Tafeln dar. Am Filter legen sich die Krystalle zu silberglänzenden Häuten zusammen. $0.1477g$ bei 115° getrockneter Substanz gaben $0.0413g$ kohlensaures Barium.

In 100 Theilen:

Gefunden	$(C_{15}H_{12}NO_5)_2Ba$ Berechnet für
Ba. 19.44	19.32

$0.1627g$ Substanz verloren bei 115° $0.0150g$ an Gewicht.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $(C_{15}H_{12}NO_5)_2Ba + 4H_2O$
H_2O 9.22	9.22

Salzsäureverbindung. Wenn man Pyropapaverinsäure in concentrirter heisser Salzsäure auflöst, so färbt sich die Flüssigkeit rothgelb und es scheiden sich nach dem Erkalten orangerothe Nadeln der Salzsäureverbindung aus. Auch in mässig verdünnter Säure entsteht noch die Verbindung. Wird aber die Verdünnung über eine gewisse Grenze hinaus fortgesetzt, so kommt nach dem Erkalten wieder Pyropapaverinsäure zur Ausscheidung. Auch die trockene Substanz wird durch Wasser und Alkohol zersetzt. Sie ist aber doch beständiger als die Salzsäureverbindung der Papaverinsäure, welche schon beim Stehen über Schwefelsäure im Exsiccator sich zum grossen Theile zersetzt. Die Verbindung enthält Krystallwasser; wird sie längere Zeit auf 130° erhitzt, so entweicht dasselbe und auch die gesammte Salzsäure.

I. $0.3647g$ Substanz, welche im Exsiccator keinen Gewichtsverlust erlitten, verloren bei 130° $0.0578g$ an Gewicht.

II. $0.5614g$ Substanz gaben $0.2363g$ Chlorsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für $O_{15}H_{13}NO_5HCl + H_2O$
I	II	
$HCl + H_2O$. 15.84	—	15.95
HCl —	10.69	10.68

Wie die Papaverinsäure, so musste auch die Pyropapaverinsäure als Ketonssäure eine Phenylhydrazinverbindung und ein Ketoxim liefern.

Phenylhydrazinverbindung. 2g Pyropapaverinsäure wurden in verdünntem Alkohol gelöst, 2g salzsaures Phenylhydrazin und 3g geschmolzenes essigsäures Natrium, ebenfalls in verdünntem Alkohol gelöst, zugesetzt, die Mischung hierauf 10—12 Stunden am Wasserbade erhitzt. Die Flüssigkeit färbt sich hierbei rothgelb; auf Zusatz von Essigsäure scheidet sich ein citronengelber Niederschlag ab, der aus Alkohol umkrystallisiert in Gestalt schöner kleiner gelber Prismen erhalten wird, welche die Zusammensetzung des Phenylhydrazinderivates der Pyropapaverinsäure haben.

0.2438g bei 120° getrockneter Substanz gaben bei $t = 27^\circ$ und $B = 749\text{mm}$, $V = 26\text{cm}^3$ Stickstoff.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2$
N.....11.55	11.11

Die neue Verbindung fängt im Haarröhrchen bei circa 210° an zu erweichen und sich roth zu färben; bei 223° ist sie ganz flüssig und zersetzt sich unter Aufschäumen. In concentrirter Schwefelsäure löst sie sich mit dunkelgrüner, einer concentrirten Chromoxydlösung ähnlichen Farbe; giesst man diese Lösung in Wasser, so wird die Farbe der Flüssigkeit in dunkelrothgelb verändert; mit eben derselben Farbe löst sich die Substanz auch directe in verdünnter Schwefelsäure. Concentrirte sowohl, wie verdünnte Salzsäure, ebenso alkoholische, färben die Phenylhydrazinverbindung beim Übergiessen dunkelrothgelb, beim Kochen löst sich die Substanz dann mit derselben Farbe auf und beim Erkalten scheiden sich dunkelrothgelbe, namentlich bei Anwendung von Alkohol schön ausgebildete Prismen aus.

Salzsaure Phenylhydrazinpyropapaverinsäure. Die gelbe Hydrazinverbindung wurde in absolutem Alkohol kochend gelöst, etwas Salzsäure zugefügt. Die Flüssigkeit färbte sich intensiv roth; sie wurde ins Vacuum über Schwefelsäure zur

Krystallisation gestellt. Nach einiger Zeit scheiden sich prachtvoll zinnoberroth gefärbte kleine Prismen aus, die abfiltrirt wurden. Lufttrocken stellt das Präparat ein sehr schönes glitzerndes Krystallpulver von zinnoberrother Farbe dar. Bei der Analyse gaben 0.3853*g* lufttrockener Substanz 0.1278*g* Chlorsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für
		$C_{15}H_{13}NO_4 = C_6H_6N_2, HCl$
HCl.	8.42	8.80

Bei längerem Stehen unter Wasser zerfällt die Substanz in ihre Bestandtheile, schneller beim Kochen. Aus Alkohol lässt sie sich, wie es scheint, unverändert umkrystallisiren. Trocken ist sie auch an der Luft beständig.

Ketoxim der Papaverinsäure. Diese Verbindung wurde ganz in derselben Weise dargestellt, wie es bei der Papaverinsäure beschrieben worden ist; auch hier konnte Rothfärbung der alkalischen Lösung beobachtet werden. Als diese mit ganz verdünnter Salzsäure angesäuert wurde, fiel sofort ein citronengelber, schwerer Niederschlag aus, der abfiltrirt und mit Wasser gewaschen wurde. Hierauf wurde aus absolutem kochenden Alkohol umkrystallisirt, aus welchem beim Erkalten farblose Nadeln anschossen, deren Schmelzpunkt bei 226° liegt. Die Analyse führte zu den Zahlen, welche das Ketoxim der Pyropapaverinsäure fordert.

I. 0.1979*g* Substanz, bei 100° getrocknet, lieferten 0.4290*g* Kohlensäure und 0.0842*g* Wasser.

II. 0.2945*g* Substanz gaben bei $t = 28^\circ$ und $B = 752.1$ $V = 25.3 \text{ cm}^3$ Stickstoff.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅
I	II	
C 59.12	—	59.60
H 4.73	—	4.63
N —	9.32	9.27

Die durch Salzsäure ausgefällte gelbe Substanz erwies sich als salzsäurehaltig, es wurde daher versucht, diese Salzsäureverbindung, die sich auffallend beständig zeigte, direct darzustellen.

Salzsäureverbindung des Ketoxims der Pyropapaverinsäure. Das Ketoxim wurde in verdünnter Salzsäure kochend aufgelöst, beim Erkalten scheiden sich citronengelbe, kleine Nadeln ab, die nicht unzersetzt aus Wasser umkrystallisirt werden können, aber schon in äusserst verdünnter Salzsäure beständig sind. Bei 105° verliert die Substanz soviel an Gewicht als einem Molekül Salzsäure + einem Molekül Wasser entspricht.

I. $0.2033g$ lufttrockener Substanz verloren bei 105° $0.0313g$ an Gewicht.

II. $0.1254g$ lufttrockener Substanz gaben $0.0535g$ Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{15}H_{14}N_2O_5, HCl + H_2O$
$HCl + H_2O \dots$	15.39	15.26
$HCl \dots \dots \dots$	10.83	10.21

Der Trockenrückstand von vorstehenden Bestimmungen zeigte die Zusammensetzung des Ketoxims.

$0.1713g$ Substanz gaben $0.3704g$ Kohlensäure und $0.0720g$ Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{15}H_{14}N_2O_5$
$C \dots \dots \dots$	58.97	59.60
$H \dots \dots \dots$	4.67	4.63

Schliesslich wollen wir mittheilen, dass die in dieser Arbeit aufgeführten Elementaranalysen, nach der kürzlich von Blau in diesen Monatsheften beschriebenen, sehr empfehlenswerthen Modification ausgeführt worden sind.