

Über Tetrahydropapaverin

von

Guido Goldschmiedt.

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

(Vorgelegt in der Sitzung am 7. Juli 1898.)

In der IV. Abhandlung meiner »Untersuchungen über Papaverin«¹ habe ich die im Titel genannte Base, die durch Reduction des Papaverins mit Zinn und Salzsäure erhalten worden war, nebst einer Reihe ihrer Derivate beschrieben.

Vor mehreren Jahren schon habe ich das Studium dieser Substanz nach mehrfacher Richtung wieder aufgenommen, konnte dasselbe aber leider in Folge verschiedener Umstände noch nicht zum Abschlusse bringen. Auch jetzt sind die Beobachtungen, welche sich auf die Einwirkung von Jodmethyl auf Tetrahydropapaverin beziehen, noch nicht beendet und behalte ich mir vor, über diesen Theil der Untersuchung in nächster Zeit zu berichten.

Die im Nachstehenden niedergelegten Mittheilungen sind veranlasst durch eine kurze Notiz² der Herren William Jackson Pope und Stanley John Peachey, welche die Autoren mir zur Kenntniss zu bringen, die Freundlichkeit hatten.

Ich habe bekanntlich gezeigt, dass das reine Papaverin optisch inactiv³ ist, was desshalb von Wichtigkeit gewesen ist, weil nach Hesse⁴ dem Alkaloid optische Activität zukommen

¹ Monatshefte für Chemie, VII, 495.

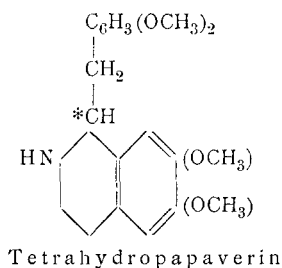
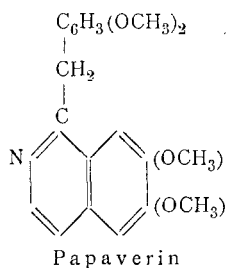
² Proceedings of the chemical Society. Session 1897—1898, No. 194, p. 122.

³ Monatshefte für Chemie, IX, 42.

⁴ Liebig's Ann., Bd. 176, S. 198.

sollte und letzteres im Widerspruch mit der von mir ermittelten Strukturformel gewesen wäre, welche kein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweist.

Wenn aber Papaverin vier Wasserstoffatome im Pyridinkern aufnimmt, so wird Ein (*) Kohlenstoffatom asymmetrisch, wie aus den beiden Strukturformeln ersichtlich:



Von dieser Überlegung ausgehend, haben Pope und Cheapley die Spaltung des in racemischer Form vorliegenden Tetrahydropapaverins unternommen. Sie bedienten sich hiezu der δ -Bromcamphersulfosäure, welcher sie aus mehrfachen Gründen, zum Zwecke der Spaltung racemischer Basen in die enantiomorphen Componenten, vor der hiezu in der Regel zur Anwendung kommenden Weinsäure den Vorzug geben. Von der genannten Säure sei zu erwarten, dass sie, da sie viel stärker als Weinsäure ist, besser charakterisirte und leichter isolirbare Salze liefern werde; sie biete ferner den Vortheil, dass sie, als einbasische Säure, keine Neigung haben dürfte, zwei Reihen von Salzen zu bilden. In der That gelang die Spaltung des *i*-Tetrahydropapaverins in die *d*- und *l*-Form dieser Base auf diesem Wege ohne Schwierigkeit.

Von den gleichen Erwägungen ausgehend, wie die englischen Forscher, habe ich selbst schon vor mehreren Jahren wiederholt versucht, die Spaltung durch das Bitartrat zu bewerkstelligen; meine Bemühungen in dieser Richtung hatten aber stets einen negativen Erfolg, was ich hauptsächlich deshalb zur Kenntniss bringe, um die Richtigkeit der von Pope und Cheapley geäußerten Ansicht, wenigstens in Bezug auf den vorliegenden Fall zu bestätigen.

Die Ursache meines Misserfolges ist wohl in dem Umstande zu suchen, dass es mir nicht gelang, trotz Anwendung eines nicht unbeträchtlichen Überschusses von Weinsäure, das Bitartrat der Base zu gewinnen; stets krystallisirte das in kaltem Wasser schwer lösliche, neutrale Salz in schönen, wasserhältigen Prismen aus.

Die Analyse des bei 105° getrockneten Salzes ergab nachstehende Resultate, wonach es bei dieser Temperatur noch 1 Molekül Krystallwasser enthält.

- I. 0·1828 g Substanz gaben 0·4148 g Kohlendioxyd und 0·1035 g Wasser.
 II. 0·1626 g Substanz gaben 0·3685 g Kohlendioxyd und 0·0975 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$(C_{20}H_{25}NO_4)_2C_4H_6O_6 + H_2O$
C	61·87	61·80	61·82
H	5·29	6·66	6·55

Der Gewichtsverlust bei 105° entspricht 16—17 Molekülen Krystallwasser.

- I. 0·2950 g Substanz verloren bei 105° 0·0755 g an Gewicht.
 II. 0·3988 g Substanz verloren bei 105° 0·1033 g an Gewicht.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für 16 H ₂ O in
	I.	II.	$(C_{20}H_{25}NO_4)_2C_4H_6O_6 + 17 H_2O$
H ₂ O	25·59	25·90	25·22

Um sicherzustellen, dass die bei 105° getrocknete Substanz thatsächlich noch 1 Molekül Wasser enthält, wurde solche Substanz auf höhere Temperatur erhitzt.

0·1123 g bei 105° getrockneter Substanz verloren bei 155° 0·0023 g an Gewicht.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{25}NO_4)_2C_4H_6O_6 + H_2O$
H_2O	2·05	2·10

Die bei 155° getrocknete Substanz zeigte die Zusammensetzung des wasserfreien neutralen Tartrats.

0·1095 g Substanz gaben 0·2535 g Kohlendioxyd und 0·0648 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{25}NO_4)_2C_4H_6O_6$
C	63·13	63·15
H	6·57	6·67

Die durch Krystallisation aus Wasser oder Alkohol successive erhaltenen Fractionen gaben, wie zu erwarten war, bei der Zerlegung des Salzes inactives Tetrahydropapaverin vom Schmelzpunkt 198° (ganz reine Base sintert bei 198° und schmilzt bei 200—201°).

Während bei Krystallisation des Tetrahydropapaverins aus kochendem Wasser oder sehr stark verdünntem Weingeist, oder bei Fällung derselben aus wässerigen Salzlösungen durch Ammoniak die Base stets in Gestalt wasserfreier kleiner Nadelchen erhalten worden ist, gelang es leicht, dieselbe aus wässerigem Holzgeist in Prismen von beträchtlicher Grösse zu erhalten; dieselben sind, aus der Lösung genommen, durchsichtig, klar und glänzend, verwittern aber an der Luft und nehmen ein porzellanartiges Aussehen an, ohne zu zerfallen.

Der Gewichtsverlust wurde bei 100—105° an Präparaten verschiedener Darstellung bestimmt.

- I. 0·6294 g Substanz aus der Lösung genommen, zwischen Filtrirpapier getrocknet und nach einigen Minuten gewogen, verloren bei 100° 0·0595 g an Gewicht.
- II. 0·2690 g Substanz, wie bei I) behandelt, verloren bei 105° 0·0242 g an Gewicht.

- III. 0·1036 g Substanz, wie bei I) behandelt, jedoch vor der Wägung fein zerrieben, verloren bei 105° 0·0107 g an Gewicht.
- IV. 0·4453 g Substanz verloren, nach zehnstündigem Liegen an der Luft gewogen, bei 103° 0·0402 g an Gewicht.
- V. 0·3470 g Substanz verloren, nach 30stündigem Liegen an der Luft gewogen, 0·0311 g an Gewicht.

In 100 Theilen:

	Gefunden				
	I.	II.	III.	VI.	V.
Verlust . . .	9·45	8·99	9·68	9·02	8·96
	Berechnet für Tetrahydropapaverin				
	+ 2 H ₂ O		+ CH ₄ O		
Verlust . . .	9·49		8·53		

Die getrocknete Substanz lieferte bei der Analyse für Tetrahydropapaverin stimmende Zahlen:

0·2067 g Substanz gaben 0·5311 g Kohlendioxyd und 0·1282 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für C ₂₀ H ₂₅ NO ₂
C	70·07	69·95
H	6·89	7·30

Da es fraglich war, ob der Gewichtsverlust auf Wasser oder Methylalkohol zu beziehen ist, habe ich zur Entscheidung dieser Frage ein Verfahren benützt, das in ähnlichen Fällen, wenn es sich darum handelt, den Krystallalkoholgehalt methoxylhaltiger Substanzen quantitativ zu bestimmen, gute Dienste leisten dürfte.

Ein U-förmig gebogenes Röhrchen, zur Aufnahme der gewogenen Substanz, wird an ein Glaskölbchen, wie es zur Methoxylbestimmung nach Zeisel benützt wird, derart angeschmolzen, dass das in das Kölbchen geleitete Kohlendioxyd zuerst durch das Röhrchen streichen muss, welches in einem

Flüssigkeitsbade auf 105—110° erhitzt wird. Der Gasstrom führt dann den entweichenden Alkohol in die siedende Jodwasserstoffsäure, wo er in Jodmethyl umgesetzt wird, das als Jodsilber zur Bestimmung kommt.

Es zeigte sich hiebei, dass die untersuchte Verbindung Methylalkohol und nicht Wasser enthält, doch waren, wie die Bestimmungen I und II zeigen, wegen der grossen Flüchtigkeit des Methylalkohols, die gefundenen Zahlen zu klein. Diesem Übelstande kann man abhelfen, wenn man das Kölbchen mit einem Aufsatze versieht, wie ihn Herzig und Meyer¹ für die Bestimmung des Methyls im Stickstoff empfohlen haben und diesen gleich bei Beginn der Operation mit so viel Jodwasserstoffsäure beschickt, dass die aus dem Kölbchen entweichenden Dämpfe durch die Flüssigkeit glucksen müssen. Lässt man, nachdem kein Jodmethyl mehr entweicht, die Flüssigkeit aus dem Aufsatze in das Kölbchen zurückfliessen und führt die Operation noch ein zweites, eventuell drittes Mal aus, so erhält man noch kleine Mengen Jodsilber. Die Bestimmung III wurde in dieser Weise ausgeführt.

I. 0·3158 g Substanz gaben 0·1282 g Jodsilber.

II. 0·5039 » » 0·2260 »

III. 0·4503 » » 0·2624 »

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet für
	I.	II.	III.	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5 + \text{CH}_4\text{O}$
CH_4O	5·53	6·11	7·93	8·53

Herr Dr. R. Koechlin hatte die Freundlichkeit, die kristallographische Untersuchung der Substanz auszuführen und theilte mir Nachstehendes hierüber mit:

»Krystallsystem: tetragonal.

$a : c = 1 : 0·8425$.

Auftretende Formen: $a = (100)$,

$p = (111)$,

$q = (112)$.

¹ Monatshefte für Chemie, XV, 613.

$$\begin{aligned}\text{Winkel: } (111) : (\bar{1}11) &= 65^\circ 35' 3'' \\ (112) : (\bar{1}12) &= 42^\circ 26' \\ (111) : (112) &= 19^\circ 12' 6''.\end{aligned}$$

Überraschend ist, dass die Base, welche sich aus verdünntem Holzgeist, wie gezeigt wurde, mit Krystallalkohol ausscheidet, aus absolutem Methylalkohol in schönen, ziemlich grossen, anscheinend rhombischen Krystallen von ganz anderem Habitus erhalten wird, welche, in dem beschriebenen Apparate behandelt, keine Spur eines Silberniederschlags erzeugten und auch bei 105° keinen Gewichtsverlust erlitten.

Tetrahydropapaverinnitrosamin.

Eine wässrige Lösung von salzsaurem Tetrahydropapaverin wurde mit etwas mehr als der berechneten Menge Kaliumnitrit in kalter wässriger Lösung versetzt; es scheidet sich ein weisser oder ganz schwach gelblich gefärbter Niederschlag aus, der manchmal unter dem Mikroskope keine Spur von Krystallisation wahrnehmen lässt. In diesem Falle sintert die Substanz, die bei 100° einen Wasserverlust¹ zeigt, bei circa 95° , wird dann durchsichtig harzig und ist bei 120° geschmolzen. Zuweilen — und ich glaube beobachtet zu haben, dass es geschieht, wenn verdünntere Lösungen angewendet werden — ist der Niederschlag, wenigstens theilweise, krystallinisch; der Schmelzpunkt liegt höher, wenn auch nicht so hoch als jener der reinen Substanz.

Übergiesst man die lufttrockene Substanz mit wenig Alkohol, so wird sie zu einer weichen, fadenziehenden Masse, die aber, besonders wenn sie mit dem Glasstabe verrührt wird, sehr rasch zu einem krystallinischen Magma erstarrt. Aus Weingeist erhält man den neuen Körper, der nach der Analyse Tetrahydropapaverinnitrosamin ist, in schön ausgebildeten, hell bernsteingelben, spitzen, glänzenden Pyramiden, welche bei $180\text{--}182^\circ$ schmelzen.

¹ Zwei Wasserbestimmungen bei Präparaten verschiedener Darstellungen ergaben einen Gewichtsverlust von 1.77% , beziehungsweise 2.79% ; für $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser berechnet sich 2.36% .

- I. 0.2379 g Substanz gaben 0.5589 g Kohlendioxyd und 0.1341 g Wasser.
 II. 0.2301 g Substanz gaben bei $T = 23^\circ$ und $B = 743\text{ mm}$ 17 cm^3 Stickstoff.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$
	I.	II.	
C	64.08	—	64.51
H	6.27	—	6.54
W	—	8.13	7.85

Herr Dr. R. Koechlin hat mich auch durch die Ausführung der krystallographischen Untersuchung des Tetrahydropapaverinnitrosamins zu Dank verpflichtet.

»Krystallsystem: Monosymmetrisch.

$$a : b : c = 0.8582 : 1 : 1.0651$$

$$\beta = 72^\circ 0.6'$$

Auftretende Formen: $p = (241)$

$$q = (\bar{2}41)$$

$$\text{Winkel: } (241) : (\bar{2}41) = 61^\circ 24.7'$$

$$(\bar{2}41) : (24\bar{1}) = 60 \quad 41.5$$

$$(24\bar{1}) : (241) = 23 \quad 29.5$$

$$(241) : (\bar{2}4\bar{1}) = 72 \quad 4.8 \text{ „}$$

Das Nitrosamin löst sich leicht in warmem Alkohol, auch in nicht zu stark verdünntem; es ist löslich in Aceton, Chloroform, Benzol, Essigäther; sehr schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroleumäther. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich bei gelindem Erwärmen mit smaragdgrüner Farbe, bei höherer Temperatur wird die Lösung rothbraun, wie jene des Tetrahydropapaverins in concentrirter Schwefelsäure.

Fügt man zu einer Lösung des Nitrosamins in wässrigem Alkohol Salzsäure und lässt verdunsten, so krystallisirt unveränderte Substanz aus, nach dem Kochen der Lösung aber scheiden sich die leicht verwitternden Nadeln des salzsauren Tetrahydropapaverins aus, was an dem bitteren Geschmack und der Analyse des Chlorhydrates, sowie des Chloroplatinates erkannt wurde.

0.7790 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten 0.2962 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot HCl$
Cl	9.63	9.35

Das in kleinen, gelben Prismen anschliessende Chloroplatinat ergab den schon früher¹ constatirten Wassergehalt von 3 Molekülen.

0.4457 g des lufttrockenen Doppelsalzes verloren bei 125° 0.0224 g an Gewicht und lieferten 0.0773 g Platin.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $(C_{20}H_{25}NO_4HCl)_2PtCl_4 + 3H_2O$
H ₂ O	5.02	4.72
Pt	16.45	16.94

Tetrahydropapaverolin.

Durch Kochen mit Jodwasserstoff entsteht aus Papaverin, wie ich zeigte,² in Folge der Abspaltung von vier Methylgruppen Papaverolinjodhydrat, aus welchem mit einiger Vorsicht die freie Base, das Papaverolin, abgeschieden werden kann; sie ist später auf meine Veranlassung von Kraus³ eingehender untersucht worden.

Es schien mir von Interesse, auch das entsprechende Derivat des Tetrahydropapaverins darzustellen.

Tetrahydropapaverin wurde 4 Stunden mit Jodwasserstoffsäure (sp. Gew. = 1.27) unter Zusatz von etwas rothem Phosphor am aufsteigenden Kühler gekocht, die Lösung dann in eine Schale entleert und die Jodwasserstoffsäure am Wasserbade verdampft. Der krystallinische Rückstand wurde in kochendem Wasser gelöst, vom Phosphor filtrirt und erkalten

¹ Monatshefte für Chemie, VII, 502.

² Monatshefte für Chemie, VI, 966.

³ Monatshefte für Chemie, XI, 350.

gelassen. Es scheidet sich das Jodhydrat des Tetrahydropapaverolins in weissen, zarten, langen, strahlig angeordneten, seidenglänzenden Nadeln aus, die nach nochmaligem Umkrystallisiren aus kochendem Wasser analysirt wurden.

0·5553 g bei 105° getrockneter Substanz gaben 0·3060 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{17}NO_4 \cdot JH$
JH	30·02	30·84

Die Trockenbestimmung zeigt, dass das Salz mit $1\frac{1}{2}$ Molekülen Krystallwasser krystallisirt.

0·5943 g lufttrockene Substanz verloren bei 105° 0·0390 g an Gewicht.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{17}NO_4 \cdot JH + 1\frac{1}{2}H_2O$
H ₂ O	6·56	6·11

Durch Schütteln der wässerigen Lösung des Jodhydrates mit frisch gefälltem Chlorsilber wurde dasselbe in das Chlorhydrat umgewandelt, das beim Eindampfen der vom Jodsilber getrennten Lösung in ähnlicher Form ausgeschieden wird, wie das jodwasserstoffsaurer Salz.

0·5533 g bei 105° getrockneten Salzes gaben 0·2404 g Chlorsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{17}NO_4 \cdot ClH$
HCl	11·02	11·25

Das Salz krystallisirt, wie nachstehende Zahlen erweisen, mit 2 Molekülen Krystallwasser.

0·6162 g lufttrockene Substanz verloren bei 105° 0·0629g Wasser.

In 100 Theilen:

Gefunden	Berechnet für $C_{16}H_{17}NO_3 \cdot ClH + 2H_2O$
H_2O 10·21	10·01

Nachdem Vorversuche gezeigt hatten, dass das freie Tetrahydropapaverolin gegen Alkalien und Sauerstoff noch empfindlicher ist als die nicht hydrirte Base, wurde eine gewogene Menge des Chlorhydrates in luftfreiem Wasser gelöst und mit einer genau äquivalenten Menge Natriumbicarbonat, das in mit Kohlendioxyd gesättigtem kalten Wasser gelöst war, ausgefällt.

Obwohl die Operation in einer Kohlensäure-Atmosphäre ausgeführt worden ist, fiel die Base schwach violett gefärbt aus. Wiederholte Versuche gaben immer dasselbe Resultat. Der Niederschlag erscheint unter dem Mikroskope nicht krySTALLINISCH und eine Analyse desselben, nach gründlichem Waschen mit kohlendioxydhältigem Wasser und Trocknen bei 102°, gab Zahlen, welche keinen Zweifel zuließen, dass die Substanz Sauerstoff aufgenommen habe.

Obwohl es nicht ausgeschlossen ist, dass es bei Anwendung grösserer Substanzmengen gelingen konnte, den Körper rein zu erhalten, habe ich darauf verzichtet, kostbares Material auf dahinzielende Versuche zu verwenden.

Die Substanz ist in den meisten Lösungsmitteln sehr schwer löslich, so in Alkohol, Äther, Aceton, Benzol, Chloroform, Essigäther und Holzgeist; sie schwärzt sich bei 200° und schmilzt unter Zersetzung bei circa 255°.

Die wässerige Lösung des salzsauren Salzes reducirt beim Kochen Fehling'sche Lösung und schon in der Kälte ammoniakalische Silberlösung; sie färbt sich auf Zusatz von Kalilauge oder Ammoniak violett, bei Zusatz grösserer Mengen roth bis braun. Natriumcarbonat erzeugt einen weissen, sofort hellviolett werdenden Niederschlag, der sich im Überschuss des

Fällungsmittels löst; beim Stehen färbt sich die Flüssigkeit von der Oberfläche aus graublau und trübt sich wieder.

Kaliumbichromat färbt missfärbig; Platinchlorid erzeugt keine Fällung, beim Erwärmen wird die Lösung dunkel.

Gegen Eisenchlorid verhält sich die Substanz wie Brenzcatechin; es entsteht die bekannte grüne Färbung, die auf Zusatz von Natriumcarbonat sich in eine violettrothe und dann in eine rothe verwandelt.
