

Über Papaverinol

von

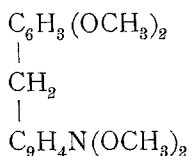
mag. pharm. **Leo Stuchlik.**

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

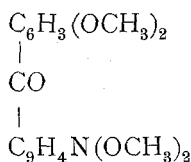
(Mit 1 Textfigur.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Juni 1900.)

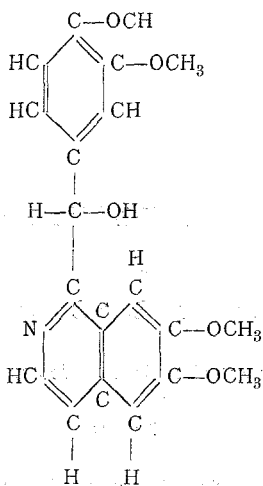
Nach G. Goldschmiedt, der die Constitution des Papaverins aufklärte, ist dieses Alkaloid ein Tetramethoxybenzylisochinolin. Es enthält also einen substituierten Benzolkern durch die Methylengruppe gebunden an einen substituierten Isochinolinkern, entsprechend der Formel:



Unter den Producten, welche bei der Oxydation des Papaverins mit Kaliumpermanganat entstehen, beschrieb Goldschmiedt auch ein Keton, das Papaveraldin, welchem folgende Constitution zukommt:



Es fehlte also das Mittelglied zwischen diesen beiden Körpern, das, seiner Natur nach, ein secundärer Alkohol sein musste, von folgender Structur:



Herr Prof. G. Goldschmiedt hat nun bei nicht veröffentlichten Versuchen, durch Reduction des Papaveraldins, einerseits Papaverin, wenn er den Versuch mit Zink und Essigsäureanhydrid anstellte, anderseits eine bei 137° schmelzende Substanz erhalten, die sich in ihrem Verhalten deutlich von letzterem unterschied, wenn er statt des Anhydrides Essigsäurehydrat verwendete. Auf seine Veranlassung habe ich es unternommen, dieses Reductionsproduct, welches ich, um seine Alkoholnatur und zugleich seine nahe Beziehung zum Papaverin zu bezeichnen, Papaverinol nennen will, in größerer Menge darzustellen und zu charakterisieren.

Die Bedingungen, unter welchen ich durch Reduction des Papaveraldins mit Zink und Essigsäure das Papaverinol erhielt, waren mannigfache. Näher beschreiben aber will ich nur jene Darstellungsweise, welche in guter Ausbeute reines Papaverinol liefert:

Je 5 g Papaveraldin wurden in 50 cm³ Eisessig in der Wärme gelöst und während drei- bis vierständigen Erwärms auf dem Wasserbade etwas mehr als die berechnete Menge Zinkstaub in kleinen Portionen in den Kolben eingetragen; hierbei war eine geringe Wasserstoffentwicklung zu bemerken und die anfangs dunkelgoldgelbe Lösung färbte sich allmählich schmutzigrün. Nachdem alles Zink zugesetzt worden war,

wurden die Kölbchen noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbade stehen gelassen, dann vom unverbrauchten Zink abfiltriert und die vereinigten Filtrate mit Wasser auf das circa zehnfache Volumen gebracht. Die grünlichgelbe Flüssigkeit trübte sich etwas und nach einigen Stunden hatte sich unverändertes Papaveraldin in geringer Menge abgeschieden. In die davon befreite Lösung wurde nun Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis alles Zink als Zinksulfid ausgefallen war; hiebei gieng die grünlichgelbe Farbe der Lösung in helles Bernsteinengelb über. Durch Erwärmen auf dem Wasserbade wurde das Filtrat vom Zinksulfid eingengt und, nachdem es durch Zusatz von Natriumcarbonat bis an die Grenze der Neutralisation gebracht worden war, mit Ammoniak übersättigt. Der Niederschlag, der dadurch ausfiel, war im Momente des Fällens rein weiß, ballte sich in kurzer Zeit zusammen und setzte sich am Glasstabe und den Wänden des Becherglases fest. Davon ließ er sich aber leicht ablösen und stellte so eine knetbar weiche, schmutzig grüngelbe Masse dar, die an der Luft und unter Wasser unter Nachdunkeln bald erhärtete. Sie wurde mit Wasser gewaschen und in Alkohol gelöst. Dabei zeigte die Substanz eigenthümliche Farbenspiele: die schmutziggraue Masse färbte sich auf der dem Boden des Becherglases anhaftenden Seite beim Lösen vorübergehend roth bis violett.

Der erste, ausgiebigste Krystallanschuss aus der dunkel gefärbten, alkoholischen Lösung, etwa 80% des verwendeten Papaveraldins, wurde in sehr verdünnter Salzsäure gelöst, wobei ein geringer gelber Rückstand blieb, der durch seinen Schmelzpunkt und seine Farbenreaction mit concentrirter Schwefelsäure als Papaveraldin erkannt wurde. Die dunkle Lösung des salzsauren Papaverinols wurde mit Thierkohle entfärbt und sodann die Base nochmals mit Ammoniak gefällt und aus Methylalkohol umkrystallisirt. Die erhaltenen kleinen, nadelförmigen, fast weißen Krystalle zeigten den scharfen Schmelzpunkt 137°. Aus den alkoholischen Mutterlaugen konnten beim weiteren Einengen noch zweite und dritte Krystallfractionen erhalten werden, die auch auf die eben angeführte Weise gereinigt wurden.

Analysen von Producten verschiedener Darstellungen ergaben Folgendes:

- I. 0·2599 g Substanz gaben 0·6415 g Kohlensäure.¹
- II. 0·2464 g Substanz gaben 0·6091 g Kohlensäure und 0·1254 g Wasser.
- III. 0·1920 g Substanz gaben 0·4747 g Kohlensäure und 0·1004 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden			Berechnet auf
	I.	II.	III.	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$
C.....	67·31	67·42	67·43	67·60
H	—	5·66	5·81	5·91

Das Papaverinol ist, wenn rein, von fast weißer Farbe und zeigt erst nach längerem Liegen an der Luft einen Stich ins Gelbliche. Dadurch schon unterscheidet es sich von dem ausgesprochen gelbgefärbten Papaveraldin, mit dem es im Procentgehalte von C und H nahezu übereinstimmt. Bei weitem auffallender aber ist der Unterschied der Löslichkeitsverhältnisse. Während Papaveraldin nur in Chloroform und Eisessig erheblich, in Alkohol schwer, in Wasser geradezu unlöslich ist, lösen organische Lösungsmittel, wie Methyl- und Äthylalkohol, Chloroform, Benzol, Aceton das Papaverinol sehr leicht auf. Aus allen diesen Lösungsmitteln krystallisiert die Base beim Erkalten in kleinen, nadelförmigen, prismatischen Krystallen von verschiedener Länge aus. Auch in Wasser und Äther ist sie nicht unlöslich, kann aber durch ersteres aus der alkoholischen Lösung zum großen Theile gefällt werden. Diese Methode eignet sich gut dazu, fast reines Papaverinol umzukrystallisieren; setzt man der warmen alkoholischen Lösung so viel Wasser zu, als sie eben noch, ohne trübe zu werden, verträgt, so scheidet sich die Base beim Erkalten in rein weißen, dünnen, langen, zu Drusen vereinigten Nadeln ab; ist die Base aber noch in erheblichem Maße verunreinigt, so erscheinen die ausgeschiedenen, weißen Krystallnadeln immer um einen dunklen

¹ Die Wasserbestimmung verunglückte.

Punkt gruppiert, da durch das zugesetzte Wasser zuerst die verunreinigende Schmiere ausgefällt wird, die dann den Keim für die Krystallbildung abgibt.

Versuche, messbare Krystalle zu erhalten, hatten insoferne Erfolg, als aus kaltgesättigter, methylalkoholischer Lösung beim langsamen Verdunsten des Lösungsmittels aus dem mit Watte verschlossenen Kölbchen schön ausgebildete, 1 bis 1·5 *mm* lange, glashelle Prismen ausfielen, welche Herr Prof. Dr. Pelikan einer krystallographischen Untersuchung zu unterziehen die große Güte hatte. Er stellte mir Nachstehendes hierüber zur Verfügung, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen Dank sage:

»Krystallographische Bestimmung des Papaverinols.

Krystallsystem: Monoklin mit säulenförmigem Habitus.

Axenverhältnis: $a : b : c = 0.6761 : 1 : 0.3408$.

$s = 116^{\circ} 32' 50$.

Beobachtet Formen: $b = (010)$

$c = (001)$

$m = (110)$

$n = (120)$

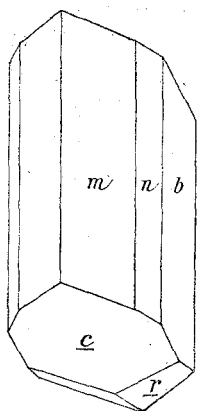
$r = (434)$

Die Flächen der Krystalle sind fast durchwegs schlecht ausgebildet, zeigen grubige Vertiefungen und Streifungen, so dass also die Messungen keinen sehr hohen Grad von Genauigkeit besitzen.

Winkel	Gemessen	Berechnet	Anmerkung
$b : n$	39° 45'		
$m : n$	19	19° 15'	
$m' : m$	62 20		
$c : m$	67 31		
$r : r$ über 101	27 50	28 30	Die Rechnung liefert für beide Axen $a : c$ übereinstimmend den Wert:
$r : m$	78 7		
			0.728 <i>a</i> 0.728 <i>c</i> .

Die Figur stellt einen Krystall von rückwärts betrachtet dar.«

Einen weiteren Unterschied, welcher auch der Mittelstellung des Papaverinols zwischen Papaverin und Papaveraldin entspricht, zeigt es bei der Salzbildung und bei der



Papaverinol.

(Ansicht von rückwärts.)

Farbenreaction mit concentrirter Schwefelsäure. Die Salze des Papaverins sind farblos, manche, besonders das saure Oxalat, auch schwer löslich; die Salze des Papaveraldins sind insgesamt intensiv citronengelb gefärbt und nur in saurer Lösung beständig; die Salze des Papaverinols endlich sind in Lösung schwach gelb gefärbt. In Krystallen konnten sie aus den wässerigen Lösungen nicht erhalten werden: Beim Einengen derselben blieb ein gelblicher, spröder, glasglänzender Lack zurück. Auch das Verhalten gegenüber concentrirter Schwefelsäure charakterisiert das Papaverinol.

Während Papaverin, wenn es rein ist, von kalter, concentrirter Schwefelsäure farblos aufgenommen wird, und erst beim Erwärmen Blauviolett färbung eintritt, anderseits Papaveraldin sich in derselben mit feurig gelbrother Farbe auflöst, wird concentrirte Schwefelsäure, durch die geringste Menge Papaverinol, intensiv rothviolett gefärbt. Beim Zusatz von Wasser verschwindet die Farbe und die Lösung des Sulfates zeigt nur einen Stich ins Gelbliche. Macht man den Versuch auf einem Uhrglase, so wird die Probe nach ein- bis zweistündigem Stehen an der Luft durch Wasseranziehung farblos, wenn die verwendete Base rein war; war sie dagegen mit Papaveraldin verunreinigt, so bleibt eine gelbe Färbung zurück.

Papaverinolchlorhydrat.

In verdünnter Salzsäure ist das Papaverinol sehr leicht löslich; die gelbliche Lösung zeigt aber beim Einengen in dem schon erwähnten, lackartigen Rückstand nur Spuren von Krystallisation. Da auch ein Versuch, das Salz aus alkoholischer Lösung krystallisiert zu erhalten, erfolglos blieb, wurde die Base in trockenem Äther gelöst und trockenes Salzsäuregas ein-

geleitet. Ein schwach gelblich gefärbter, flockiger Niederschlag fiel aus und am Einleitungsrohr setzte sich eine dunkler gelbgefärbte Substanz an. Abfiltriert blieb eine klebrige, gelbliche Masse zurück, die nach mehrtägigem Stehen im Vacuum über Schwefelsäure krystallinische Structur zeigte. Sie wurde in Alkohol gelöst und Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt; nach einigen Stunden hatten sich schöne, gelbliche, zu morgensternförmigen Drusen vereinigte Krystallnadeln abgeschieden. Daneben waren einige intensiver gelbgefärbte Prismen zu bemerken, die, durch Auslesen gesondert, sich in der Capillare erhitzt und gegenüber Schwefelsäure ebenso verhielten, wie die helleren Krystalle. Die Substanz begann sich von 180° an dunkler zu färben, bei 200° zu schmelzen und war bei 202° zu einer braunen Flüssigkeit geschmolzen. Eine Analyse ergab:

0.6274 g Substanz verbrauchten 16.1 cm^3 einer zehntelnormalen Silberlösung.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{HCl}$
HCl	9.36	9.31

Herr Professor Pohl hatte die Güte, das salzsaure Papaverinol auf seine physiologischen Wirkungen zu prüfen. Für die mir darüber zur Verfügung gestellten Beobachtungen sage ich ihm hiemit meinen Dank.

»Das salzsaure Papaverinol ruft an Fröschen, nach Dosen von 0.01 bis 0.02 g, eine cerebral ausgelöste, motorische Parese (Narkose) bei Erhaltenbleiben der Reflexerregbarkeit hervor. Am Herzen wird Verlangsamung der Schlagfolge, schließlich diastolischer Stillstand beobachtet, der vorübergehend durch mechanische Reize, nicht durch Atropin aufgehoben werden kann: es lähmt das Papaverinol somit die endocardialen, excitomotorischen Nerven.

An der Stelle der Giftapplication werden die Muskeln weiß, starr, unerregbar. Die neuromusculare Erregbarkeit der übrigen Muskeln bleibt normal. Am Kaninchen rufen 0.25 g pro Kilo (subcutan gereicht) leichte Schlafsucht mit Katalepsie der

Muskeln, sodann, 15 bis 20 Minuten nach der Injection, stundenlang sich immer wieder einstellende klonische, coordinierte Krampfbewegungen (Pikrotoxintypus) ohne Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor. Daneben besteht Puls- und Respirationsverlangsamung, sowie Absinken der Körpertemperatur (von $38\cdot7^{\circ}$ bis auf $28\cdot5^{\circ}$). Die Corneal- und Extremitätenreflexe bleiben während der ganzen Dauer der Vergiftung erhalten. Aus dem tiefsten Stadium der allgemeinen Parese, der Erschöpfung und des Temperaturabfalles kann nach Stunden völlige Erholung eintreten.

Blutdruckversuche mit intravenöser Injection des Giftes lehren, dass erst Dosen von $0\cdot24$ bis $0\cdot28$ g dauernde Pulsverlangsamung und tödtliche Blutdrucksenkung hervorrufen.

Die Papaverinolwirkung ähnelt in allen Hauptsymptomen der Papaverinwirkung, nur sind die Krämpfe beim Warmblüter kräftiger und andauernder als nach Papaverin.

Die Fähigkeit, moduläre Krämpfe auszulösen, sowie die Körpertemperatur herabzusetzen, theilt das Papaverinol mit dem Papaverin, sowie mit zahlreichen anderen Opiumbasen.«

Papaverinolchlorhydrat-Platinchlorid.

Auf Zusatz von Platinchlorid zur wässrigen Lösung des Chlorhydrates fiel ein gelber Niederschlag aus, der mehreremale aus salzsäurehaltigem Wasser umkrystallisiert, in zu kugelligen Aggregaten vereinigten, kleinen, orangegelben Nadeln erhalten wurde. In der Capillare erhitzt, trat bei 152° Bräunung ein und bei 168° war die Substanz unter Zersetzung geschmolzen. Die Analyse ergab:

- I. $0\cdot2437$ g Substanz gaben $0\cdot3828$ g Kohlensäure und $0\cdot0900$ g Wasser.
- II. $0\cdot2236$ g Substanz gaben $0\cdot0386$ g Platin.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$(C_{20}H_{21}NO_5HCl)_2PtCl_4$
C	42·84	—	42·86
H	4·10	—	3·93
Pt	—	17·26	17·41

Pikrinsäureverbindung.

Der alkoholischen Lösung des Papaverinols wurde eine kaltgesättigte alkoholische Lösung der molecularen Menge Pikrinsäure zugesetzt. Es fiel ein gelber Niederschlag aus, der mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert, in gelben, einen Stich ins Grünliche zeigenden, prismatischen Krystallen erhalten wurde, welche in der Capillare erhitzt, von 155° an dunkler wurden, bei 168° zu schmelzen begannen und bei 171° unter Gasentwicklung zu einer schwarzen Masse geschmolzen waren. Die Analyse ergab:

0.2107 g Substanz gaben 0.4118 g Kohlensäure und 0.0795 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{29}H_{21}NO_5 \cdot C_6H_3N_3O_7$
C.....	53.30	53.42
H.....	4.19	4.10

Obwohl das Papaverinol als ein mit Papaverin nicht identisches Reductionsproduct des Papaveraldins nur die oben angegebene Constitution haben konnte, musste ich doch den directen Nachweis der alkoholischen Hydroxylgruppe erbringen. Zu diesem Zwecke habe ich folgende Versuche angestellt:

Acetylproduct.

Papaverinol wurde mit der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid und der drei- bis vierfachen Menge frisch geschmolzenen Natriumacetats in einem Kölbchen 5 Minuten lang gekocht, wobei sich die Lösung dunkelgrün färbte. Nach dem Erkalten wurde sie in Wasser gegossen und, nachdem das überschüssige Anhydrid sich in Säure umgesetzt hatte, mit Natriumcarbonat gefällt. Der Niederschlag, der sich ähnlich verhielt, wie die unveränderte Base, war auch in Alkohol leicht löslich, unterschied sich aber dadurch vom Papaverinol, dass er auch von Äther leicht aufgenommen wurde. Er konnte aber daraus ebensowenig wie aus Chloroform, Aceton, Benzol oder

Ligroin in Krystallen erhalten werden. Da das Benzoylproduct, wie nachstehend beschrieben, eine krystallisierte Pikrinsäureverbindung lieferte, wurde auch mit dem Acetylproducte ein diesbezüglicher Versuch gemacht, aber mit negativem Erfolge.

Benzoylproduct.

Die Base wurde mit 6 Theilen Benzoylchlorid und 50 Theilen einer 20% Kalihydratlösung in einem Kölbchen geschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Das Reactionsproduct stellte eine gelbliche, halbweiche Masse dar, die, mit Wasser gewaschen, wohl erhärtete, aber nicht krystallinisch wurde. Sie enthielt noch etwas Benzoesäure, welche durch Absublimieren im Vacuum und durch Behandlung mit Äther entfernt werden konnte. Aber auch so gereinigt, krystallisierte die Substanz aus Alkohol, Chloroform oder Eisessig nicht, welche alle gute Lösungsmittel für sie sind. Hingegen wurde durch Zusatz einer molecularen Menge Pikrinsäure zur alkoholischen Lösung des Benzoylproductes die Pikrinsäureverbindung desselben als gelber Niederschlag erhalten, der noch mehrmals umkrystallisiert, aus Alkohol in feinen, gelben Nadeln anschoss. Beim Erwärmen in der Capillare beginnt die Substanz bei 118° weich zu werden und ist bei 126° zu einer braunen Flüssigkeit geschmolzen, die sich allmählich dunkler färbt. Die Analyse ergab:

0·2059 g Substanz gaben 0·4334 g Kohlensäure und 0·0793 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{33}H_{28}N_4O_{13}$
C	57·40	57·56
H	4·27	4·07

Der Versuch, durch Zerlegen der Pikrinsäureverbindung mit Ammoniak das Benzoylproduct in Krystallen zu erhalten, führte zu keinem befriedigenden Resultate.

p-Brombenzoylproduct.

1 Mol. der Base wurde, entsprechend dem von Skraup für das Benzoylieren empfohlenen Verhältnisse mit 7 Mol. Kalihydrat, welche in der 10fachen Menge Wasser gelöst waren, und 5 Mol. *p*-Brombenzoylchlorid in einem Kölbchen geschüttelt, bis der Geruch des Säurechlorides verschwunden war. Hierbei wurde Sorge getragen, dass die Flüssigkeit sich nicht erwärme. Das erhaltene Reactionsproduct stellte wiederum eine zusammengeballte, halbweiche, gelbliche Masse dar, die sich unter Wasser zu einem weißen Pulver zerdrücken ließ. Sie wurde in Alkohol gelöst. Beim Erkalten schied sich die noch haften gebliebene, überschüssige *p*-Brombenzoesäure ab. Aus der Mutterlauge konnten aber selbst bei starker Concentration keine Krystalle erhalten werden. Es wurde daher der alkoholischen Lösung Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Nach einigen Stunden hatte sich ein gelblichweißer Krystall-sand abgeschieden, der den Schmelzpunkt 190° und die für das Papaverinol charakteristische Farbenreaction mit concentrirter Schwefelsäure zeigte. Durch öftere Wiederholung dieser Operation wurde die Substanz etwas heller und der Schmelzpunkt stieg auf 194° .

Eine Brombestimmung lieferte folgende Zahlen:

0.2870 g Substanz gaben 0.0738 g Bromsilber.

In 100 Theilen:

Gefunden		Berechnet für
		$C_{27}H_{24}NBrO_6$
Br	15.04	14.90

Durch Verseifung mit verdünnter Kalilauge konnte das Papaverinol aus dem Ester zurückgewonnen werden.

Phenylcarbaminsäureester.

1 g Papaverinol wurde mit der molecularen Menge Phenylisocyanat rasch zum Sieden erhitzt. Die gelbe Lösung erstarrte

beim Erkalten zu einer glasigen Masse. Mit Benzol, zur Entfernung des überschüssigen Phenylisocyanates verrieben, zerfiel diese zu einem weißen Pulver, das nach der Verjagung des Benzols mit Wasser gewaschen, aus Alkohol in kleinen, harten, durchsichtigen, prismatischen Krystallen anschoss. Von einer geringen Menge Diphenylharnstoff durch nochmaliges Umkrystallisieren befreit, schmilzt die Substanz bei 180° unter lebhafter Gasentwicklung. Eine N-Bestimmung lieferte folgende Zahlen:

0.1429 g Substanz gaben bei $B = 746 \text{ mm}$ und $t = 21.5^{\circ}$
 $V = 7.75 \text{ cm}^3 \text{ N.}$

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet auf $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$
N.....	6.04	5.90

Diese Derivate des Papaverinols bestätigen die Annahme eines alkoholischen Hydroxyls in demselben.

Was die Bindung des N-Atomes anbelangt, so ist diese wie im Papaverin tertiär. Das Papaverinol muss also mit Halogenalkylen Additionsproducte geben. Dargestellt wurden:

Papaverinolmethyljodid.

Die Base wurde mit überschüssigem Methyljodid im Einschmelzrohre ungefähr eine halbe Stunde lang auf 100° erhitzt und der gelbe Rohrinhalt nach dem Erkalten in Wasser gelöst. Aus der heißen Lösung schieden sich beim Erkalten neben geringer Menge einer bräunlichen Schmiere kugelige, harte, makroskopisch nicht als Krystalle erkennbare Aggregate aus, deren gelbe Farbe durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Wasser bedeutend heller wurde. In Alkohol ist das Additionsproduct leicht löslich, ebenso in Methylalkohol, woraus es in feinen, mikroskopisch kleinen Nadeln krystallisierte, während es aus der äthylalkoholischen Lösung durch Fällung mit Äther in langen, dünnen, zu Drusen vereinigten Nadeln gewonnen werden konnte. In der Capillare erhitzt, beginnt die Substanz bei 180° sich zu röthen, bei 185° zu schmelzen und ist bei 188°

zu einer Flüssigkeit von der Farbe des Kaliumbichromates geschmolzen, die sich bei 190° zersetzt. Bei schnellem Erhitzen trat die Röthung erst bei 190° ein und war die Substanz bei 200° unter Zersetzung geschmolzen. Die Analyse ergab:

- I. 0.1969 g Substanz gaben 0.3644 g Kohlensäure und 0.0866 g Wasser.
 II. 0.1921 g Substanz gaben 0.0897 g Jodsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für
	I.	II.	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{CH}_3\text{J}$
C	50.48	—	50.70
H	4.89	—	4.83
J	—	25.28	25.55

Papaverinolmethylchlorid.

Das Jodid wurde in Wasser gelöst und mit frischgefälltem überschüssigem Chlorsilber geschüttelt, bis im Filtrate Jod nicht mehr nachweisbar war. Das Filtrat wurde nun eingeeengt und hinterließ eine dicht filzige, weiße, krystallinische Masse. Da eine Reinigung derselben durch Umkrystallisieren aus Wasser wegen ihrer Leichtlöslichkeit nicht erzielt werden konnte, Alkohol als sehr gutes Lösungsmittel auch keinen Erfolg in dieser Hinsicht aufwies, wurde der nach dem Verdunsten der wässerigen Lösung erhaltene krystallinische Rückstand auf der Thonplatte von der anhaftenden Mutterlauge befreit, in möglichst wenig Alkohol gelöst und Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Nach einiger Zeit hatte sich ein rein weißes, aus mikroskopischen Nadeln bestehendes Krystallmehl abgesetzt. Das Chlorid zeigt ebensowenig wie das Jodid einen scharfen Schmelzpunkt. Bei 160° begann die Substanz roth zu werden, bei 178° zu schmelzen und war bei 182° unter Gasentwicklung zu einer rothen Flüssigkeit geschmolzen. Concentrierte Schwefelsäure löst das Chlorid mit feurigrother Farbe auf.

Papaverinoläthylbromid.

Da ein Versuch, dieses Additionsproduct durch Erhitzen der Base mit überschüssigem Äthylbromid unter Rückfluss und vorgelegtem Quecksilber darzustellen, misslungen war, wurde das Papaverinol mit überschüssigem Halogenalkyl in der Druckflasche durch einige Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der gelbliche Flascheninhalt mit Wasser ausgezogen und vom ungelöst gebliebenen Rückstande, der unverändertes Papaverinol war, abfiltriert. Beim Einengen des Filtrates blieb ein gelber Syrup zurück, der auch in Alkohol leicht löslich war, aber beim Verdunsten des Lösungsmittels wieder nur amorph erhalten wurde. Der Rückstand wurde deshalb in Alkohol gelöst und Äther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Nach einigen Stunden war der Boden des Gefäßes mit sehr hübschen, kleinen, prismatischen, einen Stich ins Gelbliche zeigenden Krystallen besetzt, die nochmals auf dieselbe Weise umkrystallisiert, in der Capillare folgendes Verhalten zeigten. Bei 157° begann sich die Substanz zu röthen, bei 167° zu schmelzen und war bei 172° unter Gasentwicklung zu einer braunrothen Flüssigkeit geschmolzen. Durch schnelles Erhitzen konnte der Schmelzpunkt um 10 bis 15° erhöht werden. Die Analyse ergab:

I. 0.2033 g Substanz gaben 0.4236 g Kohlensäure und 0.1049 g Wasser.

II. 0.2378 g Substanz verbrauchten 5.15 cm^3 einer zehntelnormalen Silberlösung.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet auf
	I.	II.	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$
C.....	56.82	—	56.89
H.....	5.74	—	5.60
Br.....	—	17.32	17.24

Papaverinolbenzylchlorid.

Die Base wurde mit einem Überschusse von Benzylchlorid durch zwei Tage auf dem Wasserbade erhitzt. Aus der dunkelgelben Lösung schied sich allmählich eine gelbe, krystallinische Masse ab. Als diese nicht mehr zunahm, wurde die Flüssigkeit abgegossen und der in Wasser leicht lösliche krystallinische Rückstand durch Wasserdampf von dem noch anhaftenden Benzylchlorid befreit. Beim Einengen der Lösung zeigte sich wohl ein feiner, gelblicher Krystallsand; da aber wegen der Leichtlöslichkeit eine Reinigung auf diese Weise nicht zu erwarten war, wurde der Rückstand wiederum in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Nach einiger Zeit hatten sich feine, nadelförmige, zu büscheligen Aggregaten vereinigte Krystalle abgeschieden, die auf dem Filter gesammelt, eine schwach gelbgefärbte, verfilzte Masse darstellten. Nach nochmaliger Behandlung mit Alkohol und Äther war ihr Verhalten in der Capillare Folgendes: Von 150° an begann sich die Substanz zu röthen, bei 170° zu schmelzen und war bei 178° zu einer rothen Flüssigkeit geschmolzen, die sich bei 180° zersetzte. Von concentrirter Schwefelsäure wird das Papaverinolbenzylchlorid in der Kälte farblos aufgenommen, erst beim Erwärmen ist geringe Gelbfärbung zu bemerken. Die Analyse ergab:

- I. 0.2625 g Substanz gaben 0.6468 g Kohlensäure und 0.1433 g Wasser.
- II. 0.2496 g Substanz verbrauchten 5.2 cm^3 einer zehntelnormalen Silberlösung.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}$
	I.	II.	
C.	67.20	—	67.29
H.	6.07	—	5.81
Cl.	—	7.40	7.37

Weitergehende Differenzen in den physiologischen Wirkungen des Papaverins und Papaverinols konnten erwartet werden, wenn in letzterem der Wasserstoff des Hydroxyls durch Methyl ersetzt worden war. Wie aber vorausgesehen werden konnte, gelang es nicht, das Papaverinol, als secundären Alkohol, zu alkylieren. Sowohl die verschiedenen Versuche, die angestellt wurden, um durch Einwirkung von Methyljodid in alkalischer Lösung den Papaverinolmethyläther darzustellen, als auch die allgemeine Methode der Umsetzung des Alkoholats mit Methyljodid führten zu keinem Resultate. Immer wurde die Hauptmenge des angewandten Papaverinols als solches zurückgewonnen und daneben konnten in mehr oder weniger beträchtlicher Menge Papaverinolmethyljodid und Papaveraldin isoliert werden. Besonders bei dem zuletzt angeführten Versuche war die Menge des Papaveraldins auffallend groß, wiewohl die starke Phosphorescenz der Lösung, die beobachtet werden konnte, auf einen Oxydationsvorgang schließen ließ. Da auch beim Umkrystallisieren des Papaverinols sehr oft das Vorhandensein von Papaveraldin constatiert werden konnte, lag die Vermuthung nahe, dass sich die Base, in alkoholischer Lösung erwärmt, zumal bei Gegenwart von Kalihydrat, oxydiere. Und dies bestätigte sich auch, wie folgender Versuch zeigt:

Reines Papaverinol, schön ausgebildete, weiße Krystalle von scharfem Schmelzpunkte 137° , wurde in Alkohol gelöst und 12 Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückfluss gekocht, während ein langsamer Sauerstoffstrom durch die Flüssigkeit geleitet wurde. Die Lösung färbte sich dunkler, schied aber nichts aus. Sodann wurde etwas Kalihydrat zugesetzt und weitere 12 Stunden unter obigen Bedingungen erhitzt. Auch so war kein Niederschlag von Papaveraldin zu bemerken. Als aber nach dem Einengen der Rückstand in Methylalkohol gelöst wurde, blieb eine erhebliche Menge reinen Papaveraldins zurück und auch aus der Lösung fiel neben den prismatischen, nadelförmigen Krystallen des Papaverinols der feine Krystallsand des Papaveraldins aus.

Da das Papaverinol nach seiner oben angeführten Constitutionsformel ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält,

war es von Interesse, die racemische Form in die beiden activen Componenten zu spalten.

Bei den diesbezüglich ausgeführten Versuchen, die leider resultatlos verliefen, ergab sich Folgendes:

Das saure, weinsaure Salz des Papaverinols wurde durch Vereinigung der molecularen Mengen Säure und Base dargestellt. Die gelbgefärbte, wässrige Lösung wurde beim Stehen im Vacuum über Schwefelsäure zu einem dicken Syrup, ohne Krystalle auszuscheiden. Auch die alkoholische Lösung hinterließ einen amorphen Rückstand und ebensowenig hatte ein Ätherzusatz zu letzterer den gewünschten Erfolg.

Da es Amé Pictet¹ nach vielen vergeblichen Versuchen gelungen war, das *n*-Methyltetrahydropapaverin mit Chinasäure in die beiden activen Componenten zu zerlegen, benützte ich dieses Reagens zu einem weiteren Versuche:

Die molecularen Mengen von Papaverinol und Chinasäure wurden in Alkohol gelöst und die heißen Lösungen vereinigt. Beim Erkalten schied sich nichts ab und auch ein Ätherzusatz verursachte keine Fällung. Nach zwei Tagen waren wohl große, bis 2 mm lange Krystalle ausgefallen, die aber als Papaverinol erkannt wurden, und aus der sauren Mutterlauge konnte das Salz auch nicht in reinen Krystallen erhalten werden. Die ausgeschiedene sowohl, wie die aus der Salzlösung durch Füllen mit Ammoniak zurückgewonnene Base wurden im Polarisationsapparate geprüft, waren aber optisch inactiv.

William Jackson Pope und Stanley John Peachey² haben vor kurzer Zeit auch das Tetrahydropapaverin in seine beiden activen Componenten zerlegt, und zwar benützten sie dazu die von Kipping und Pope³ beschriebene Dextro- α -Bromcampher-sulfonsäure. Ich bin momentan damit beschäftigt, diese Säure darzustellen, um mit ihr weitere Versuche zur Spaltung des Papaverinols zu machen.

¹ Chemikerzeitung, XXIV, 161.

² Soc. 73, 893.

³ Soc. 67, 356.

Schließlich komme ich noch gerne der angenehmen Pflicht nach, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. G. Goldschmiedt, für die Liebenswürdigkeit, mit der er meine Arbeiten durch Rath und That unterstützte und mir einen großen Theil des wertvollen Ausgangsmateriales überließ, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

k nach Bodenstein

$$\frac{4kp^2}{R^2T^2} \text{ nach Formel 38)}$$

