

454. Paul Murrill und J. O. Schlotterbeck: Beiträge zur Kenntniss der Alkaloïde aus *Bocconia cordata*.

(Eingegangen am 13. August.)

Die in Japan heimische *Bocconia cordata* ist durch Blumenzüchter und Landschaftsgärtner mit Erfolg in die Vereinigten Staaten eingeführt worden, in denen sie unter dem Namen Celandine-Baum allgemeiner bekannt ist. Sie ist eine winterharte, perennirende Pflanze, die eine Höhe von 1–2 m erreicht und sich kriechend verbreitet. Wir wurden zuerst mit ihr bekannt, als sie auf ziemlich unaufgeklärte Weise in den botanischen Garten der hiesigen Universität eindrang. Die Aehnlichkeit ihrer Blätter mit denen der *Sanguinaria*, die Farbe des Saftes, sowie andere kleinere morphologische Eigenthümlichkeiten, erinnerten uns sofort an die Familieneigenschaften der Papaveraceen und führten uns später zur Identificirung der Pflanze. Das Originalgewächs und die Samen des folgenden Jahres wurden sorgfältig gepflegt, sodass wir schliesslich genügend (ungefähr 2 kg) des getrockneten Rhizoms hatten, um diese vorläufige Untersuchung ausführen zu können.

Nach dem Index Kewensis sind *Bocconia* und *Macleya* synonyme Genera, bei denen der erstere Name bevorzugt wird, während Engler und Prantl einen kleinen Unterschied zwischen beiden machen. So ist unsere Pflanze identisch mit der von Eijkman¹⁾ untersuchten *Macleya cordata*; doch wollen wir an der angenommenen Identität der beiden Genera und der Bezeichnung *Bocconia cordata* festhalten.

Zur Extraction der Droge wurde zuerst 50-proc. Alkohol mit 2-proc. Essigsäure verwendet und eine Woche lang extrahirt, nach welcher Zeit das Percolat mit Mayer's und Wagner's Reagens noch einen reichlichen Niederschlag gab. Dann wurde die Extraction mit sehr verdünnter Essigsäure fortgeführt, doch liess sich kaum ein besseres Resultat erzielen. Am erfolgreichsten waren wir, als das trockne Mark mit Ammoniakwasser angefeuchtet, dann in einem Strom warmer Luft wieder getrocknet und nunmehr mit heissem Chloroform ausgezogen wurde. Auf diesem Wege liess sich die Droge leicht erschöpfen; gleichzeitig extrahirten geringe Mengen schmieriger Substanzen und wurden durch Behandeln des Rückstandes mit angesäuertem Wasser entfernt.

Alkaloïde fanden sich in allen Theilen der Pflanze, in den Blättern, Blüten, Früchten, Stengeln und Rhizomen; die Letzteren lieferten jedoch die reichlichste Ausbeute.

¹⁾ Rec. trav. chim. 3, 182.

Die angesäuerten, wässrigen und alkoholischen Extracte wurden vermischt, bis zur Harzconsistenz eingedampft, dann wiederholt mit durch Essigsäure angesäuertem Wasser aufgenommen und filtrirt. Das Filtrat wurde mit Bleiessig ausgefällt, wieder filtrirt und dann der Ueberschuss des Bleis mittels Schwefelwasserstoff entfernt. Nach der Filtration wurde die Alkaloidlösung auf ein kleines Volumen eingedampft, wobei man Sorge trug, dass sie immer schwach sauer blieb. Durch diesen Reinigungsprocess gingen beträchtliche Mengen Alkaloid verloren, welche dem Bleiniederachlag anhafteten. Das Chloroform wurde aus dem Chloroform-Extract entfernt und der Rückstand, wie oben beschrieben, mit verdünnter Essigsäure aufgenommen. Starke Mineralsäuren durften deshalb nicht verwendet werden, weil ihre Salze in Wasser zu schwer löslich sind. Die filtrirte saure Lösung erscheint, wie sie aus dem Chloroform-Extract gewonnen wird, tief blutroth, während diejenige aus der vermischten wässrigen und alkoholischen Extraction nur wenig gefärbt ist.

Auf Grund der morphologischen Aehnlichkeiten zwischen *Bocconia*, *Sanguinaria* und *Chelidonium* liessen sich Beziehungen zwischen den Alkaloiden der *Bocconia* und denen der letztgenannten Pflanzen voraussehen. In dieser Hinsicht wurden unsere Erwartungen dann auch nicht getäuscht. Bei seinen Untersuchungen über die *Macleya cordata* isolirte Eijkman das Macleyin (Protopin) und wies auch auf die Gegenwart von Sanguinarin hin, eines farblosen Alkaloids, das blutrothe Salze bildet. Letzteres untersuchte er jedoch nicht näher, sondern beschränkte die Identificirung auf die blutrothe Färbung, welche sich in dem Alkaloidgemisch zeigte. Bezüglich der Gegenwart weiterer Alkalöide macht er keine Andeutungen.

Die Trennung der Alkalöide ist eine schwierige und zeitraubende Aufgabe; sie gelang jedoch durch die Wahl geeigneter Solventien und häufiges Umkrystallisiren. Die Lösung aus den vereinigten, wässrigen und alkoholischen Extracten wurde in einem Scheidetrichter mit Ammoniak alkalisch gemacht, wobei sich ein reichlicher, flockiger Niederschlag abschied; dann wurde eine beträchtliche Menge Aether zugegeben und durchgeschüttelt, wobei sich die Alkalöide leicht lösten.

Nunmehr wurde die wässrige Lösung schnell abgezogen, die ätherische Schicht filtrirt und in einer lose bedeckten Schale zur Krystallisation beiseite gestellt. Sehr bald erschienen Krystalle von zwei verschiedenen Formen: kleine, undurchsichtige Warzen oder Sphärokrystalle und ziemlich grosse, durchsichtige Prismen, die häufig zu Aggregaten vereinigt waren. Die beiden Arten von Krystallen können durch Aussuchen ziemlich leicht getrennt und durch häufiges Umkrystallisiren gereinigt werden. Die kleinen, undurchsichtigen Warzen lassen sich reinigen, indem man sie mit Alkohol, in welchem sie sehr wenig löslich sind, auskocht und dann aus Alkohol-Chloroform um-

krystallisirt; falls erforderlich, kann man sie auch in Essigsäure lösen, mit Ammoniak wieder ausfällen und aus Aether krystallisiren. In ihrem Verhalten gegen Lösungsmittel, starke Säuren und Alkaloidreagentien, sowie in der Krystallform und dem Schmelzpunkt stimmen diese Warzen mit dem Alkaloid Protopin überein.

Die ziemlich grossen, durchsichtigen Prismen reinigt man durch Krystallisiren aus Alkohol und Umlösen aus Essigester, Alkohol oder einer Mischung der beiden Letzteren. Ihre Eigenschaften stimmen in jeder Hinsicht mit denen des β -Homochelidonins überein.

Der harzige Rückstand des Chloroform-Extractes wurde wiederholt mit verdünnter Essigsäure erwärmt, bis das Alkaloid herausgelöst war, die Lösungen wurden filtrirt und auf ein kleines Volumen eingedampft. Die so gewonnene Lösung verdankt ihre intensiv rothe Farbe wahrscheinlich nicht allein dem Sanguinarin, sondern zum Theil auch einem anderen, bisher noch nicht völlig untersuchten Körper. Um diese Verunreinigung soweit als möglich zu entfernen, wurde die Lösung in einen Scheidetrichter gebracht, mit Schwefelsäure stark sauer gemacht und mehrmals mit Chloroform durchgeschüttelt. Die Sulfate einiger der Alkaloide scheiden sich hierbei ab und können mittels der Saugpumpe abfiltrirt werden. Die gefällten Sulfate wurden mit wenig Wasser abgespült, während die gemischten wässrigen und Chloroform-Lösungen in den Scheidetrichter zurückgegossen wurden, um die Abtrennung der letzteren Flüssigkeit zu bewirken. Die gewaschenen Sulfate werden unter gelindem Erwärmen in Wasser gelöst und dann mit der wässrigen Lösung im Scheidetrichter vereinigt. Macht man nunmehr mit Ammoniak alkalisch und schüttelt wie oben angegeben mit Aether aus, so krystallisiren Protopin und β -Homochelidonin wiederum gemeinsam aus und können durch Auslesen oder mittels siedendem Alkohol getrennt werden.

Die Mutterlaugen von allen diesen Krystallisationen und die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Da sie Alkohol im Ueberschuss enthalten, so setzt sich das in Alkohol praktisch unlösliche Protopin aus ihnen vollständig ab, und schliesslich hinterbleibt ein Rückstand, welcher das β -Homochelidonin und andere Alkaloide, sowie die Verunreinigungen enthält. Der Rückstand wird unter Erwärmen in Eisessig gelöst und die Lösung nach dem Erkalten in das Doppelte ihres Volumens Wasser eingegossen. Hierbei schied sich eine harzige Fällung ab, die wir noch nicht näher untersucht haben. Das rothe oder orangerothe Filtrat von Letzterer wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht, mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung zur Krystallisation bei Seite gestellt. Hierbei schieden sich grosse, warzige, blassroth gefärbte Aggregate ab, neben den charakteristischen Prismen des β -Homochelidonins. Diese lassen sich theilweise mittels der Hand

trennen, vollständiger jedoch durch Behandeln mit Essigester, welcher nur die warzigen Aggregate ungelöst lässt. Diese wurden aus einer Mischung von Essigester und Alkohol umkrystallisirt und als Chele-rythrin erkannt.

Falls Sanguinarin überhaupt vorhanden war, so dürfte seine Menge nur äusserst gering gewesen sein, denn alle Versuche, es aus dem uns zur Verfügung stehenden Material abzuscheiden, blieben erfolglos. Will man jedoch die beständige blutrothe Färbung des Alkaloidgemisches als genügend beweiskräftig ansehen, so dürfte im Sinne Eijkman's die Gegenwart des Sanguinarins in der untersuchten Droge als sichergestellt gelten.

Protopin, $C_{20}H_{19}NO_3$.

Dieses Alkaloid kommt in dem Rhizom der Pflanze in so reichlicher Menge vor, dass es nahezu zwei Drittel des gesammten Alkaloidgehaltes ausmacht. Es ist beschrieben als weisse, warzige Conglomerate oder durchsichtige monokline Prismen. Letztere werden aus Alkohol-Chloroform erhalten, während sich Erstere aus anderen Solventien abzuscheiden pflegen, doch ist es nichts Ungewöhnliches, dass sich beide Krystallformen aus derselben Lösung neben einander absetzen. Das Protopin zeigt das merkwürdige Verhalten, dass es frisch gefällt in Aether sehr leicht löslich, in krystallinischer Form dagegen in Aether nur äusserst wenig löslich ist. Der Schmelzpunkt wird verschieden, von 201—207°, angegeben. Von uns dargestellte und ganz reine Substanz schmolz bei 204°, bezw. bei 208° corr. Die von dem Einen von uns am Protopin aus *Adlumia cirrhosa* beobachtete Abweichung im Schmelzpunkt ist zweifellos durch eine Beimischung, bezw. durch den verschiedenen Reinheitsgrad der einzelnen Präparate zu erklären. Der Versuch soll noch mit grösseren Mengen Material aus beiden Pflanzen wiederholt werden, wobei sich sicherlich die geringe Differenz in der betreffenden Angabe beseitigen lassen wird.

Das Protopin wurde zuerst (1870) von Hesse¹⁾ aus dem Opium isolirt; 1884 fand es Eijkman²⁾ in der *Macleya* (*Bocconia cordata* und 1890 Selle³⁾ im *Chelidonium majus*; im gleichen Jahre wies es Dankworth⁴⁾ in *Escholtzia* nach; 1890—91 entdeckten es Koenig und Tietz⁵⁾ in *Sanguinaria canadensis* und 1900 gewann es⁶⁾ der Eine⁶⁾ von uns aus *Adlumia cirrhosa*. Wir halten das Alkaloid auch für identisch mit dem Fumarin aus *Fumaria officinalis*

¹⁾ Ann. d. Chem., Suppl. 8, 318.

²⁾ Rec. trav. chim. 3, 182.

³⁾ Arch. Pharm. 228, 456.

⁴⁾ Inaug.-Dissert., Erlangen.

⁵⁾ Arch. Pharm. 231, 170.

⁶⁾ Schlotterbeck, vgl. die voranstehende Mittheilung.

und sehen uns in unserer Ansicht bestärkt durch seine Auffindung in der *Adlumia*.

Für das Protopin sind zwei Formeln vorgeschlagen worden, welche sich von einander um H_2 unterscheiden. Die von Hesse, Eijkman und den Verfassern dieser Mittheilung gefundenen Zahlen stimmen am besten auf die in der Ueberschrift gegebene Formel, während Schmidt die Zusammensetzung $C_{20}H_{17}NO_5$ annimmt.

Das Alkaloid lieferte bei der Analyse folgende Zahlen:

	Ber. für $C_{20}H_{17}NO_5$.	Ber. für $C_{20}H_{19}NO_5$.	Gef.
C	68.344	67.953	67.64, 68.06.
H	4.880	5.423	5.52, 5.64, 5.65, 5.59, 5.61
N	3.995	3.966	4.17.

β -Homochelidonin, $C_{21}H_{21}NO_5$.

Dieses Alkaloid kommt, neben dem Protopin, in der *Bocconia cordata*, bezw. in deren Rhizom in so reichlicher Menge vor, dass es ungefähr $\frac{1}{3}$ des Gesamtalkaloidgehaltes desselben bildet. Es wurde von Schmidt als farblose, nadelige Krystalle beschrieben, die sich zu Warzen gruppieren und bei 192° schmelzen. Das β -Homochelidonin ist zuerst von Selle¹⁾ aufgefunden worden, der es aus *Chelidonium majus* isolirte. Später wurde es auch in der *Sanguinaria canadensis* nachgewiesen. Mit ihm wahrscheinlich identisch ist das *Bocconin*, welches Battandier²⁾ aus der *Bocconia frutescens* isolirte. Das Alkaloid ist sehr löslich in Chloroform und leicht löslich in Essigester; seine Löslichkeit in Aether ist nahezu die gleiche wie die des Protopins.

Unser Präparat schmolz bei 155° , bezw. 158.5° corr. In allen seinen physikalischen Eigenschaften stimmte es mit dem als β -Homochelidonin beschriebenen Alkaloid überein.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

$C_{21}H_{21}NO_5$.	Ber. C 68.625,	H 5.766.
	Gef. » 68.40, 68.10, »	5.84, 6.12.

Chelerythrin, $C_{21}H_{17}NO_4 + C_2H_5.OH$.

Dieses Alkaloid findet sich im Rhizom der *Bocconia cordata* nur in sehr geringen Mengen. Es wurde aus der Droge auf dem oben beschriebenen Wege abgetrennt und vorwiegend durch seine Eigenschaft identificirt, citronengelbe Salze zu bilden. Es scheint, je nach der Art des Solvens, aus welchem es sich abscheidet, verschiedene Krystallformen annehmen zu können. Aus Essigester kommt es in durchsichtigen Krystallen heraus, die denen des β -Homochelidonins gleichen, abgesehen davon, dass sie etwas röthlich gefärbt sind. Aus einer Mischung von Essigester und Alkohol schießt es häufig in

¹⁾ Arch. Pharm. 228, 443.

²⁾ Compt. rend. 120, 1277.

Bündeln oder Rosetten prismatischer Krystalle an. Die letzten Spuren der röthlichen Färbung zu entfernen, ist äusserst schwierig; dagegen verschwindet die blaue Fluorescenz der Lösungen in dem Maasse, wie die Substanz reiner wird; wir glauben deshalb, dass diese Fluorescenz nicht, wie Koenig und Tietz annehmen, eine Eigenthümlichkeit des Alkaloïds ist, sondern eher eines Zersetzungsproducts desselben oder eines ihm sehr ähnlichen Bitterstoffs. Der Schmelzpunkt liegt bei 203°. Das Chelerythrin ist in allen Solventien, mit Ausnahme des Chloroforms, welches es leicht löst, nur ziemlich wenig löslich. Heisser Essigester ist das geeignetste Krystallisationsmittel. Nach früheren Angaben soll es mit 1 Mol. Alkohol krystallisiren; die uns zur Verfügung stehende Menge Material reichte leider zu einer Analyse nicht aus.

Sanguinarin, $C_{20}H_{15}NO_4 + H_2O$.

Eijkman berichtete über den Nachweis des Sanguinarins in der *Bocconia cordata*; wie oben erwähnt, beobachteten auch wir eine stetige blutrothe Färbung des Alkaloïdgemisches, ohne dass es uns jedoch gelungen wäre, das Alkaloïd in reiner Form zu isoliren. Als wir das blutrothe Gemisch, aus welchem Protopin und β -Homochelidonin, sowie etwas Chelerythrin entfernt waren, weiter reinigten, erhielten wir immer noch etwas Chelerythrin, ohne dass uns die Isolirung freien Sanguinarins auch nur in einem Falle möglich gewesen wäre. Bei der Verarbeitung grösserer Substanzmengen hoffen wir jedoch in die Lage zu kommen, die An- oder Abwesenheit dieses Alkaloïds sicher feststellen zu können.

Nachschrift. Als obige Arbeit schon mehrere Wochen niedergeschrieben war, wurde unsere Aufmerksamkeit auf einen Artikel über *Macleya cordata* gelenkt, den K. Hopfgartner in den Monatsheften für Chemie (19, 179) veröffentlicht hat. Wegen der von den Gelehrten ohne Unterschied gebrauchten Genera-Namen *Bocconia* und *Macleya* wurde diese Untersuchung bei der Durchsicht der neueren Literatur leider übersehen. Hopfgartner arbeitete nicht wie wir vorwiegend mit dem Rhizom, sondern beschränkte sich auf die Blätter und Stengel. Er fand Protopin und β -Homochelidonin, aber weder Chelerythrin noch Sanguinarin. Unsere Resultate bezüglich des Protopins stimmen praktisch mit den seinigen überein, abgesehen davon, dass er für das β -Homochelidonin die Formel $C_{21}H_{23}NO_5$ bevorzugt. Die Voraussage Hopfgartner's, dass dieses Alkaloïd in dem Rhizom nur in sehr geringer Menge, bezw. garnicht vorkommen würde, haben die Ergebnisse unserer Arbeit nicht bestätigt.

School of Pharmacy, University of Michigan. Ann Arbor (Mich.).