

jedem Falle ist hier eine Auffassung ausgesprochen, welche nach vielen Seiten hin bei anderen Pflanzen- und Tier-Peroxydasen der möglichen Bestätigung und Erweiterung harret. Glucoproteide haben überdies bei niedrigem Kohlenstoffgehalt einen hohen Sauerstoffgehalt, welcher bei der Oxydation vielleicht eine Rolle spielen kann.

1½ g der übrig gebliebenen Peroxydase hinterließen nach der Verbrennung 30 mg Asche, welche 1/100 mg Manganoxyd enthielt, also 0.0007 % der Peroxydase und 0.03 % der Asche.

Die 432 mg gereinigte Peroxydase, aus einer neuer Quantität Blätter von *Hedera helix*, hinterließen 15 mg Asche, worin Mangan noch gerade nachweisbar war, ca. 1/1000 mg = 0.00023 % der Peroxydase oder 0.0067 % der Asche. Bei der gereinigten Peroxydase aus Kartoffeln konnte ebenfalls nach Einwirkung von Mineralsäure ein stark reduzierendes Kohlehydrat nachgewiesen werden, doch lag hier offenbar kein so günstiges Objekt vor wie bei der *Hedera*-Peroxydase da noch etwas Phosphor zugegen war, und mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ noch eine Trübung entstand. Die Peroxydase war offenbar noch nicht rein genug.

Utrecht (Holland).

214. Amé Pictet und G. H. Kramers: Über Papaverin und Kryptopin.

(Eingeg. am 18. April 1910; mitget. i. d. Sitz. von Hrn. R. Wolffenstein.)

G. Merck¹⁾, der das Papaverin 1848 im Opium entdeckte, gab als charakteristische Reaktion dieses Alkaloids die tief blauviolette Färbung an, die es mit kalter, konzentrierter Schwefelsäure liefert. Später zeigte O. Hesse²⁾, daß diese Farbreaktion dem Papaverin nicht eigen, sondern einer Verunreinigung zuzuschreiben ist, und daß die gereinigte Base sich in der Kälte in konzentrierter Schwefelsäure vollkommen farblos auflöst. Hesse³⁾ suchte, die verunreinigende Substanz zu isolieren, und konnte aus dem Rohpapaverin eine kleine Menge eines anderen Alkaloids der Formel $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ abscheiden, das er Papaveramin nannte und welches die Mercksche Reaktion in intensiver Weise gab.

Die violette Färbung mit Schwefelsäure ist aber lange nicht die einzige Farbreaktion, die dem Papaverin zugeschrieben worden ist.

¹⁾ Ann. d. Chem. 66, 125 [1848].

²⁾ Ann. d. Chem. 153, 76 [1870]; diese Berichte 4, 694 [1871].

³⁾ Journ. f. prakt. Chem. [2] 68, 190 [1903].

Es findet sich vielmehr in der älteren und neueren chemischen und toxikologischen Literatur eine ganze Reihe von Angaben, nach welchen diese Base mit den meisten sogen. Alkaloid-Reagenzien charakteristische Färbungen geben soll, die für ihre Auffindung vorteilhaft gebraucht werden können.

Nun gibt synthetisches Papaverin alle diese Reaktionen nicht. Dies ließ uns vermuten, daß dieselben ebenfalls durch Verunreinigungen des käuflichen Produkts bedingt sein müßten. Es schien uns interessant, der Sache etwas näher zu treten. Zu diesem Zwecke wurde Papaverin von 4 verschiedenen ersten Firmen (nämlich von zwei deutschen, einer französischen und einer englischen) bezogen. Wir fanden, daß alle diese Proben die Mercksche Färbung in mehr oder weniger ausgesprochener Weise gaben, sowie die meisten anderen oben erwähnten Reaktionen, letztere jedoch mit gewissen Unterschieden, was darauf hinzuweisen scheint, daß die Verunreinigungen bei den verschiedenen Handelsprodukten nicht überall dieselben sind.

Von den vier Proben haben wir vorläufig nur die eine (aus einer der deutschen Firmen stammend) genauer untersucht. Dieselbe schmolz scharf bei 147° und zeigte sonst alle Merkmale, die für das reine Papaverin aufgezeichnet worden sind, nur gab sie mit allen gebräuchlichen Alkaloid-Reagenzien prächtige Färbungen (siehe die weiter unten stehende Tabelle).

Nun unterzogen wir dieses Handelspapaverin einer sorgfältigen Reinigung, wobei gleichzeitig auf die Isolierung und Reindarstellung der Nebenalkaloide geachtet wurde. Die Trennung gelang mit Leichtigkeit, und wir konnten aus der untersuchten Probe nicht weniger als 4 % einer anderen Base abscheiden.

Diese Trennung kann mit Hilfe verschiedener Salze (Pikrat, Bichromat, Nitrit) geschehen. Am geeignetsten erwies sich aber das saure Oxalat, welches Hesse ebenfalls zur Abscheidung des Papaveramins benutzt hatte. 100 g käufliches Papaverin werden mit 250 ccm 95-prozentigen Alkohols bis zur vollständigen Auflösung erwärmt und dann eine konzentrierte wäßrige Lösung von 37 g kristallisierter Oxalsäure zugegeben. Beim Erkalten erstarrt der ganze Kolbeninhalt zu einer Masse kleiner, sternförmig gruppierter Nadeln des sauren oxalsauren Papaverins, $C_{20}H_{21}NO_4$, $H_2C_2O_4$. Dieselben werden abfiltriert; sie zeigen häufig noch eine schwache Färbung mit Schwefelsäure, in welchem Falle man sie ein- oder zweimal aus heißem Wasser umkristallisiert. Das Salz ist dann absolut rein und löst sich in Schwefelsäure vollkommen farblos. Es schmilzt bei 196° unter Aufschäumen; in kochendem Alkohol löst es sich schwer, etwas besser in heißem Wasser, sehr wenig in der Kälte in beiden Lösungsmitteln.

Das aus der warmen, wäßrigen Lösung des Oxalats durch Natronlauge abgeschiedene, reine Papaverin gibt nun mit den meisten Alkaloid-Reagenzien keine Färbung mehr und verhält sich auch in dieser Beziehung dem synthetischen Papaverin vollkommen gleich.

Um das Nebenkalkaloid des Papaverins zu gewinnen, haben wir die bei der Krystallisation des Oxalats erhaltenen alkoholischen Mutterlaugen zur Trockne eingedampft, den Rückstand in möglichst wenig heißem Wasser wieder aufgenommen und die warme Lösung mit Natronlauge im Überschuß versetzt. Der dabei entstehende, voluminöse Niederschlag wird abfiltriert und auf dem Wasserbade getrocknet. Er enthält das gesuchte Alkaloid neben wechselnden Mengen von Papaverin und Natriumoxalat. Das Gemisch wird abgewogen und mit dem doppelten Gewicht Alkohol gekocht, einer Quantität, die reichlich genügen würde, die ganze Substanz zu lösen, wenn sie nur aus Papaverin bestände. Man bemerkt aber, daß nur ein Teil in Lösung geht. Es wird warm filtriert und das Ungelöste mit Chloroform gewaschen. Dabei wird das Alkaloid gelöst, während das Natriumoxalat auf dem Filter zurückbleibt. Durch Abdampfen des Chloroforms wird schließlich das Alkaloid in fast reinem Zustande gewonnen.

Dasselbe zeigte bloß in einem einzigen Punkte Ähnlichkeit mit Hesses Papaveramin, nämlich in der intensiv blauvioletten Färbung, die es mit kalter konzentrierter Schwefelsäure gab; sonst waren seine Zusammensetzung, sowie seine Eigenschaften (Schmelzpunkt des Papaveramins 128—129°, unserer Base 218°) völlig davon verschieden. Dagegen ließ sein ganzes Verhalten eine große Übereinstimmung mit einem anderen, schon bekannten Opium-Alkaloid, dem Kryptopin, erkennen, und in der That zeigte der Vergleich mit einer von E. Merck bezogenen Probe Kryptopin, daß vollkommene Identität vorlag. In der von uns untersuchten Probe ist also das Kryptopin der einzige Begleiter des Papaverins und bedingt allein die verschiedenen Farbenreaktionen, die das käufliche Produkt zeigt (siehe die Tabelle).

Da wir nach Bearbeitung von ca. 800 g Handelspapaverin ungefähr 30 g reines Kryptopin in Händen hatten, haben wir die Gelegenheit benutzt, um zur Kenntnis dieses seltenen Opium-Alkaloids einiges Neue beizutragen und teilen im Folgenden die ersten Resultate unserer Untersuchung mit.

Kryptopin.

Das Kryptopin wurde 1867 von T. und H. Smith¹⁾ entdeckt und besonders von O. Hesse²⁾ untersucht. Letzterer erteilte ihm die

¹⁾ Pharm. Journal [2] 8, 595, 716 [1867].

²⁾ Ann. d. Chem. Suppl. 8, 299 [1872].

Formel $C_{21}H_{23}NO_5$ und lieferte die hauptsächlichsten Daten, die wir heute über seine physikalischen Eigenschaften besitzen. Diese Daten können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Kryptopin krystallisiert aus kochendem Alkohol, Benzol oder Petroleumäther in sechsseitigen Prismen oder Tafeln. Sein Schmelzpunkt liegt nach T. und H. Smith bei 203° , nach Kauder¹⁾ bei 213° , nach Hesse bei 217° unter Braunfärbung. Es ist in Wasser und Alkalien unlöslich, in Äther, Benzol und Ligroin nahezu unlöslich. In Alkohol löst es sich in der Kälte sehr schwer, in der Wärme etwas leichter. Nur von Chloroform wird es leicht aufgenommen. Kryptopin ist optisch-inaktiv und zeigt in alkoholischer Lösung eine stark alkalische Reaktion. Mit Schwefelsäure, die eine Spur Eisenchlorid enthält, gibt es in der Kälte eine violette Färbung, die beim Erwärmen (gegen 150°) schmutzig grün wird. Hesse hat einige Salze dargestellt, aber wenig untersucht.

Nach unseren Beobachtungen ist diesen Angaben Folgendes beizufügen:

1 Teil Kryptopin löst sich in ca. 80 Teilen 95-prozentigen Alkohols bei Siedehitze und in 455 Teilen bei 15° . Dieses Lösungsmittel eignet sich gut zum Umkrystallisieren der Base, die man so in kleinen, kurzen, durchsichtigen Prismen erhält. Aus kochendem Amylalkohol krystallisiert sie ebenfalls schön. Sie löst sich ziemlich leicht in Pyridin; versetzt man die Lösung mit kaltem Wasser, so scheidet sich die Base langsam in schönen, abgeplatteten, einzelnen Prismen aus. Das Kryptopin löst sich leicht in Eisessig und wird daraus durch Wasser nicht gefällt; setzt man Ammoniak zu, so fällt das Alkaloid in Form sternförmig gruppiertes, prismatischer Nadeln nieder.

Der Schmelzpunkt der auf diese verschiedenen Weisen erhaltenen Krystalle ist scharf und konstant 218° (unkorr.). Reines Kryptopin wird beim Schmelzen nicht braun. In alkoholischer Lösung zeigt es gegen Lackmus eine nur schwach alkalische Reaktion.

Unsere Analysen bestätigen die von Hesse aufgestellte Formel $C_{21}H_{23}NO_5$.

0.1842 g Sbst.: 0.4608 g CO_2 , 0.1026 g H_2O . — 0.1584 g Sbst.: 0.3944 g CO_2 , 0.0822 g H_2O . — 0.2545 g Sbst.: 0.6387 g CO_2 , 0.1420 g H_2O . — 0.2630 g Sbst.: 10.0 ccm N (20° , 731 mm).

$C_{21}H_{23}NO_5$. Ber. C 68.29, H 6.23, N 3.80.
Gef. » 68.23, 67.91, 68.44, » 6.19, 6.19, 6.20, » 4.16.

Wir haben folgende Salze des Kryptopins dargestellt:

¹⁾ Pharm. Journal [3] 18, 250 [1887].

Das Chlorhydrat ist in Wasser leicht, in Salzsäure aber schwer löslich. Im Gegensatz zu der Angabe von Hesse haben wir gefunden, daß es sich in Chloroform ziemlich leicht löst.

Das Bichromat bildet feine, gelbe Prismen, die in Wasser leicht löslich sind (nach Hesse wenig löslich).

Das Pikrat wird erhalten durch Lösen der Base in einer warmen, alkoholischen Pikrinsäurelösung. Beim Erkalten scheiden sich lange, haarfeine Nadeln ab, die pinselförmig gruppiert sind und bei 215° schmelzen.

Das Quecksilbersalz bildet kleine, farblose Krystalle. Schmp. ca. 185°.

Das Goldsalz krystallisiert in kleinen, braungelben Nadeln. Beim Erhitzen schwärzt es sich bei ca. 200° und schmilzt bei 205° unter Zersetzung.

Das Platinsalz scheidet sich beim Erkalten seiner warmen, wäßrigen Lösung in kleinen, gelben, konzentrisch gruppierten Nadeln ab. Schmp. 204° unter Zersetzung.

Über die Konstitution des Kryptopins ist bisher nur eine einzige Beobachtung in der Literatur zu finden. Brown und Perkin jun.¹⁾ geben an, daß das Kryptopin durch Oxydation mittels Kaliumpermanganat Metahemipinsäure liefert; demnach enthält das Alkaloid wenigstens zwei Methoxyle, und es ist wahrscheinlich, daß es, wie die meisten Opium-Alkaloide, ein Isochinolinderivat ist.

Wir haben einige weitere Versuche in dieser Richtung unternommen. Dieselben — sie sollen fortgesetzt werden — haben bisher Folgendes ergeben:

1. Das Kryptopin ist eine gesättigte Base; von naszierendem Wasserstoff wird es nicht angegriffen. Es nähert sich also dem Typus des Laudanosins und nicht demjenigen des Papaverins. Dies ergibt sich aus folgendem Versuch: 2.5 g Kryptopin wurden in konzentrierter Salzsäure gelöst und die Lösung mit granuliertem Zinn 2 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Erkalten scheidet sich ein in langen Nadeln schön krystallisierendes Chlorzinndoppelsalz aus. Dasselbe schmilzt bei 190° unter Zersetzung. Die davon abfiltrierte Lösung enthält nur Spuren organischer Substanz. Das so gewonnene Salz ist aber nicht das Chlorostannat einer reduzierten Base, sondern des Kryptopins selbst. Durch Schwefelwasserstoff zersetzt, lieferte es eine Base, die bei 218° schmolz und sonst alle Eigenschaften des Kryptopins besaß.

¹⁾ Proc. chem. Soc. 1891, 166.

2. Das Kryptopin enthält zwei Methoxyle und ein am Stickstoff gebundenes Methyl. Eine Bestimmung der gesamten Methylgruppen nach Herzig und Meyer ergab:

0.2085 g (im Vakuum getrocknete) Sbst.: 0.2863 g O-AgJ, 0.1506 g N-AgJ.
 $C_{21}H_{23}NO_6$. Ber. 1CH₃ 4.06. Gef. O.CH₃ 8.74, N.CH₃ 4.60.

3. Höchst wahrscheinlich enthält Kryptopin daneben noch eine Methylendioxygruppe, $CH_2 \begin{matrix} O- \\ \diagdown \\ O- \end{matrix}$. Bei vielen seiner Zersetzungen entwickelt es nämlich den ausgesprochenen Geruch des Piperonals. Außerdem gibt es in schönster Weise mit Schwefelsäure und Gallussäure die grüne Farbreaktion und das Absorptionsspektrum, welche Labat ¹⁾ als charakteristisch für diese Gruppe kürzlich angegeben hat. Versetzt man Kryptopin mit konzentrierter Schwefelsäure, so entsteht zuerst die oben erwähnte dunkelviolette Färbung. Gibt man dann einige Tropfen einer 5-prozentigen, alkoholischen Gallussäurelösung hinzu, so verschwindet die violette Farbe. Die Flüssigkeit bleibt einige Sekunden farblos, dann wird sie plötzlich smaragdgrün. Im Spektroskop zeigt sie denselben Absorptionsstreifen in der Mitte des Rot, den Labat bei allen die CH₂O₂-Gruppe enthaltenden Körpern beobachtet hat.

Auch die Reaktion mit Phloroglucin-Schwefelsäure (Rotfärbung in der Kälte, dicker, roter Niederschlag nach kurzem Erhitzen im Wasserbade), die vor ganz kurzer Zeit von Gaebel ²⁾ zum Nachweis der Methylendioxygruppe angewandt worden ist, gibt Kryptopin in ausgezeichneter Weise.

4. Über die Art der Bindung des fünften Sauerstoffatoms im Kryptopin läßt sich nur Folgendes sagen: Da das Kryptopin in Alkalien unlöslich ist, enthält es kein Phenol-Hydroxyl. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid wird es, wie wir konstatiert haben, nicht verändert, besitzt also auch kein alkoholisches Hydroxyl. Ebenso wenig konnten wir die Base mit Hydroxylamin in Reaktion bringen, woraus auf Abwesenheit einer Ketogruppe zu schließen ist. Vielleicht ist das fünfte Sauerstoffatom an zwei Kohlenstoffatome gebunden, in ähnlicher Weise wie im Narcotin und Hydrastin.

Farbreaktionen des Papaverins und Kryptopins.

In der folgenden Tabelle führen wir die Farbreaktionen auf, die wir mit Kryptopin, källichem, gereinigtem und synthetischem Papaverin beim Zusammenbringen mit den gebräuchlichsten Alkaloid-Reagenzien in der Kälte beobachtet haben.

¹⁾ Bull. soc. chim. [4] 5, 745 [1909].

²⁾ Arch. d. Pharm. 248, 225 [1910].

	Kryptopin	Käufliches Papaverin	Gereinigtes, sowie synthetisches Papaverin
Reine, konzentrierte Schwefelsäure	Dunkelblauviolette Färbung, die an der Luft bald grün, später gelb wird	Hellblauviolette, dann grüne und gelbe Färbung	Keine Färbung
Schwefelsäure und Arsensäure	Gleiche, aber intensivere Färbungen	Ebenfalls	Keine Färbung
Reagens von Erdmann	Violettrosa Färbung, die ins Graue und später ins Gelbe umschlägt	Rosa, dann gelb	Keine Färbung
Reagens von Fröhde	Intensive, violette Färbung, die später blaugrün, grün und endlich (nach 2 Std.) gelb wird	Violett, blaugrün, grün, gelb	Keine Färbung
Reagens von Mandelin	Lebhaft grün, dann gelb	Hellgrün, dann gelb	Keine Färbung
Reagens von Labat	Grün	Grün	Keine Färbung
Reagens von Lafon	Grünlichblau, später braun	Grünlichblau, später braun	Sehr helle, gelbgrüne Färbung, die bald gelb wird
Reagens von Marquis	Violett, dann braun	Rosaviolett, dann braun	Langsam hellrosa, dann braun

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Farbreaktionen der von uns untersuchten Probe Handelspapaverin genau dieselben sind wie die des Kryptopins, nur weniger intensiv. Wir haben uns übrigens überzeugt, daß ein Gemisch von 96 Teilen reinem Papaverin und 4 Teilen Kryptopin sich in Bezug auf Farbenton und Intensität genau so verhält wie das käufliche Papaverin.

Von allen diesen Reaktionen gehören nur die zwei letzteren dem Papaverin an. Sie sind aber im Gegensatz zu den anderen sehr schwach und wenig charakteristisch. Sie werden in ganz derselben Weise von synthetischem Papaverin wie von reinem Opium-Papaverin geliefert.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.