

genommen. Diese Lösung ergab $\alpha_{5461}^{25} = -2.80^{\circ}$ ($l = 2$), woraus $[\alpha]_{5461}^{25} = -65.2^{\circ}$ folgt. Dann wurden 0.6 ccm methylalkohol. Kalis (1.0235-n.) zugesetzt und von Zeit zu Zeit die Drehungen abgelesen.

Tabelle VIII.

Zeit	α_{5461}^{25}	$[\alpha]_{5461}^{25}$	Zeit	α_{5461}^{25}	$[\alpha]_{5461}^{25}$
Nach 3 Min.	-2.70°	-63.6°	Nach 22 Stdn.	-1.96°	-46.2°
„ 7 „	-2.76°	-65.0°	„ 26 „	-1.98°	-46.7°
„ 14 „	-2.73°	-64.3°	„ 47 „	-2.12°	-50.0°
„ 185 „	-2.19°	-51.6°	„ 147 „	-2.50°	-58.9°
„ 260 „	-2.09°	-49.3°	„ 195 „	-2.65°	-62.5°
			„ 312 „	-2.86°	-67.4°

Das Reaktionsprodukt aus dem Versuch, der 312 Stdn. gedauert hatte, gab mit konz. Schwefelsäure eine gelbe Färbung.

In einem dem obigen ähnlichen Versuch wurde die Einwirkung des alkohol. Kalis nach 24 Stdn. unterbrochen und das Produkt nach dem Verdunsten des Lösungsmittels mit konz. Salzsäure hydrolysiert. Die Mandelsäure wurde in der üblichen Weise extrahiert und zeigte in wäßriger Lösung: $[\alpha]_{5461}^{25} = +27.4^{\circ}$ ($l = 2$, $c = 3.388$).

168. Ernst Späth und Fritz Kuffner: Die Konstitution des Chelerythrins und des Homo-chelidonins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 5. März 1931.)

Seit etwa 100 Jahren kennt man das Chelerythrin und das Sanguinarin, zwei Alkaloide, die zunächst in *Chelidonium majus* und *Sanguinaria canadensis*¹⁾ aufgefunden wurden, während sie später noch aus zahlreichen Papaveraceen gewonnen werden konnten, so aus *Bocconia cordata* und *frutescens*, *Eschscholtzia californica*, *Glaucium luteum*, *Stylophorum diphyllum* und *Dicentra spectabilis*²⁾. Die meisten älteren Bearbeiter dieser Alkaloide haben sie wohl als Gemische untersucht. Es ist bemerkenswert, daß die farblosen Basen intensiv gefärbte Salze bilden. Chelerythrin ist toxisch (peripher lähmend), seine Giftigkeit für gram-positive Bakterien beträchtlich³⁾.

Für die nähere Untersuchung der beiden Alkaloide war lange Zeit der Umstand hinderlich, daß sie stets gemeinsam in den Drogen vorkommen, und daß ihre Trennung gewisse Schwierigkeiten bietet. So ist es erklärlich, daß erst Gadamer und Stichel⁴⁾ die Tatsache erkannten, daß reines Sanguinarin keine Methoxylgruppe enthält.

Die Erforschung der Struktur der beiden Basen wurde insbesondere von Gadamer in Angriff genommen, der fand⁵⁾, daß nahe genetische Beziehungen

¹⁾ Probst, A. **29**, 120, **31**, 250 [1839].

²⁾ Hopfgartner, Monatsh. Chem. **19**, 183 [1898]; Murrill u. Schlotterbeck B. **33**, 2806, 2807 [1900]; Em. R. Miller, C. **1929**, I 1704; E. Schmidt u. Mitarbb. Arch. Pharmaz. **239**, 395—451 [1901]; Danckwortt, Arch. Pharmaz. **260**, 95 [1922].

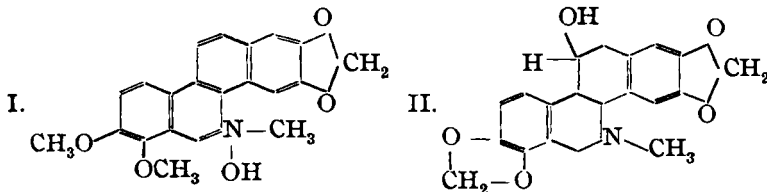
³⁾ Stickl, C. **1928**, II 361. ⁴⁾ Arch. Pharmaz. **262**, 488 [1924].

⁵⁾ Gadamer, Winterfeld u. Stichel, Arch. Pharmaz. **262**, 418, 490; Gadamer, Arch. Pharmaz. **258**, 160 [1920].

zwischen Chelidonin, $C_{20}H_{19}O_5N$, und Sanguinarin, $C_{20}H_{14}O_4N.OH$, sowie Homo-chelidonin, $C_{21}H_{23}O_5N$, und Chelerythrin, $C_{21}H_{18}O_4N.OH$, bestehen. Er machte es auch sehr wahrscheinlich, daß Chelidonin und Homo-chelidonin nur darin voneinander in ihrem konstitutionellen Aufbau verschieden sind, daß eine der beiden im Chelidonin vorhandenen Methylendioxygruppen durch zwei Methoxygruppen ersetzt ist⁶⁾. Da die Konstitution des Chelidonins (II) in jüngster Zeit durch v. Bruchhausen und Bersch⁷⁾, ferner Späth und Kuffner⁸⁾ mit hinreichender Sicherheit festgestellt worden ist, war auch die Konstitution des Sanguinarins unter Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse Gadamers⁵⁾ völlig geklärt. Betreffs des Aufbaues des Homo-chelidonins und des Chelerythrins blieb, wenn man den oben erwähnten Analogie-Schluß als ausreichend gesichert betrachtete, nur zu entscheiden, welche der beiden Methylendioxygruppen des Chelidonins bzw. Sanguinarins gegen die beiden Methoxygruppen ersetzt zu denken ist.

Wir verwendeten für die Lösung der Konstitutionsfrage des Chelerythrins und des Homo-chelidonins das erstgenannte Alkaloid, da es uns leichter zugänglich war. Zur Gewinnung reinen Ausgangsmateriales dienten uns die von Karrer⁹⁾ und Gadamer⁴⁾ beschriebenen *ps*-Cyanide: Es gelang uns nämlich, im Aceton ein Lösungsmittel aufzufinden, welches eine rasche Isolierung reinen Chelerythrin-*ps*-cyanides aus dem im Handel befindlichen Chelerythrin-Sanguinarin-Gemische ermöglicht. Aus dem reinen Präparat, das den richtigen Schmelzpunkt und Methoxygehalt aufwies, stellten wir durch Erhitzen mit methylalkoholisch-wäßriger Salzsäure das quartäre Chlorid dar, mit dem wir die weiteren Abbaureaktionen vornahmen.

Als ersten Eingriff wählten wir die Kaliumpermanganat-Oxydation; diese lieferte, bei Zimmer-Temperatur durchgeführt, einen indifferenten, in Wasser schwer löslichen Stoff, den wir durch Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt, sowie durch die Analyse als Hemipinsäure-methylimid identifizieren konnten. Wenn man die sehr naheliegende Annahme macht, daß die Sauerstoffatome im Chelidonin und Homo-chelidonin, somit auch im Chelerythrin, in den gleichen Stellungen befindlich sind, konnte man die Formel I für Chelerythrin unter Berücksichtigung der Formel II des Chelidonins schon als besonders wahrscheinlich betrachten. Auch der Umstand, daß das aufgefundenene Methylimid das ursprünglich im Chelerythrin vorhandene



Stickstoffatom enthält, stützte diese Formel. Wir haben auch, was den Wert der Auffindung dieses Methylimides für die Konstitutions-Ermittlung erhöht, bei der Oxydation von Chelidonin ein analoges Produkt erhalten, das

⁶⁾ Arch. Pharmaz. 257, 299 [1919].

⁷⁾ B. 63, 2520 [1930].

⁸⁾ B. 64, 370 [1931]. In Formel XII (Sanguinarin) ist im Isochinolinring eine Doppelbindung verdruckt.

⁹⁾ B. 50, 212 [1917].

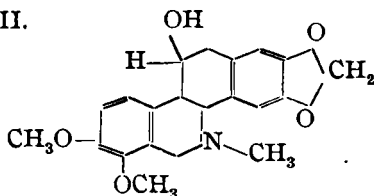
wir seinerzeit nur abfiltriert⁵⁾, jetzt aber als Methylimid der 3,4-Methylenedioxy-phthalsäure identifiziert haben; dagegen trat das Methylimid der Hydrastsäure, das dem zweiten aromatischen Komplex des Chelidonins hätte entstammen müssen, bei der Oxydation von Chelidonin nicht auf.

Es war somit zu erwarten, daß im Chelerythrin die Methylenedioxygruppe in einer Stellung vorliegt, die zum Auftreten von Hydrastsäure, nicht aber von 3,4-Methylenedioxy-phthalsäure, bei der Oxydation Anlaß gibt. Tatsächlich lieferte eine unter energischeren Bedingungen vorgenommene Kaliumpermanganat-Oxydation, neben dem Hemipinsäure-methylimid, saure Oxydationsprodukte, aus denen die Hydrastsäure in Form ihres charakteristischen Äthylimides gefaßt wurde. Es wurde durch den Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt, sowie durch die Analyse identifiziert. Damit war auch die Stellung der im Naphthalin-Komplex des Chelerythrins vorhandenen Sauerstoffatome experimentell sichergestellt.

Schließlich wurde das Chelerythrinchlorid der Zinkstaub-Destillation unterworfen. Die entstehende Base wurde durch Umlösen aus Äther-Petroläther, sowie durch Hochvakuum-Destillation gereinigt und durch den Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt als α -Naphthophenanthridin erkannt. Daraus folgt, daß sich das Chelerythrin wie das Sanguinarin vom α -Naphthophenanthridin ableitet. Somit kommt dem Chelerythrin tatsächlich die Formel I zu.

Mit Rücksicht auf die Umwandlung des Homo-chelidonins in Chelerythrin, die von Gadamer⁶⁾ mit großer Sorgfalt ausgeführt und studiert wurde, müssen wir dem Homo-chelidonin die Formel III zuerteilen, die der des Chelidonins (II) analog ist.

III.



Die Chelerythrin-Formel I stellt die Ammoniumform der Base vor, die jedenfalls den farbigen Salzen entspricht, während der durch Ammoniak daraus fällbaren, äther-löslichen, farblosen Base, die übrigens nur mit Krystall-Lösungsmittel beschrieben ist, eine tautomere Formel entsprechen muß. Diese Verhältnisse sind, wie auch Gadamer und z. T. Karrer annehmen, den beim Sanguinarin und Kotarnin vorliegenden analog.

Beschreibung der Versuche.

Die von uns angewandten Ausgangsmaterialien stammten von der Firma E. Merck (Darmstadt) und waren uns z. T. kostenlos überlassen worden, wofür wir der genannten Firma bestens danken. Sie waren teils als Sanguinarin-Nitrat, teils als Chelidonium-Basen deklariert und stellten rotgelbe oder gelbrote, krystallisierte Salze vor, die heftig reizend auf die Nasen-Schleimhäute wirkten. Auch die in der nächsten Arbeit erwähnten Chelidonin-Rückstände lieferten uns das gleiche Rohmaterial.

Zur Darstellung der *ps*-Cyanide wurden die rohen Basen zunächst durch Krystallisation der Nitrate aus Wasser von Sanguinarin-Nitrat teilweise befreit, da dieses nach unseren Beobachtungen, vielleicht nur bei günstigeren Mischungs-Verhältnissen, schon nach wenigen Umkrystallisationen fast methoxylfrei (also chelerythrin-frei) erhalten werden kann. Die wäßrigen Mutterlaugen, die reich an Chelerythrin waren, wurden,

wenn nötig, mit Natronlauge fast neutralisiert und mit Kaliumcyanid und viel Äther versetzt; nach längerem kräftigen Schütteln wurden die Schichten getrennt, die wäßrige Schicht nochmals mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten ätherischen Lösungen 3-mal mit Salzsäure geschüttelt (aus diesen salzsauren Auszügen schied sich bisweilen ein schwerlösliches Salz aus, dessen Untersuchung wir zurückgestellt haben) und schließlich der Äther durch mehrmaliges Schütteln mit Natronlauge möglichst von Blausäure befreit. Der Äther-Rückstand wurde nun in reichlich Aceton in der Siedehitze gelöst und stark eingeeengt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und noch 2—3-mal in der beschriebenen Weise aus Aceton umgelöst; auch die acetonischen Mutterlaugen ergaben noch reines Chelerythrin-*ps*-cyanid, welches in glitzernden, farblosen Krystallen vom Vakuum-Schmp. 260—261° (unt. Zers.) erhalten wurde.

3.122 mg Sbst.: 3.845 mg AgJ (Zeisel-Pregl-Friedrich).

$C_{22}H_{18}O_4N_2$. Ber. OCH_3 16.58. Gef. OCH_3 16.27.

Auch durch Ausfällen ließen sich die rohen Cyanide gewinnen, indem die Lösung der Quartärsalze mit überschüssiger Kaliumcyanid-Lösung versetzt wurde und das erhaltene Gemisch von den tertiären Basen durch verd. Salzsäure befreit wurde. Der voluminöse Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus heißem Aceton umkrystallisiert. Bei der Gewinnung von größeren Substanzmengen ist dieser Weg der brauchbarste.

Umwandlung von Chelerythrin-*ps*-cyanid in Chelerythrinchlorid: Gadamer und Stichel führten die Umwandlung durch, indem sie das Cyanid mit Chloroform-Alkohol-Salzsäure kochten; wir erhitzen 2 g Cyanid mit 30 ccm einer Mischung von 1 Vol. rauchender Salzsäure und 4 Vol. Methylalkohol einige Stunden, versetzten mit Wasser und kochten, um den Methylalkohol zu vertreiben. Das Salz war nach dem Absaugen und Trocknen orange-gelb gefärbt, doch scheint es je nach dem Verteilungs-Zustand auch heller gefärbt auftreten zu können.

Kaliumpermanganat-Oxydation des Chelerythrinchlorides.

0.9 g Chelerythrinchlorid wurden in ca. 250 ccm heißem Wasser gelöst, abgekühlt und bei Zimmer-Temperatur mit 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung in Portionen, welche ungefähr einem Sauerstoffatom entsprachen, unter Einleiten von CO_2 oxydiert. Nach einem Verbrauch von insgesamt 130 ccm (etwa 16 Atomen Sauerstoff entsprechend) wurde mit Schwefeldioxyd der ausgeschiedene Braunstein in Lösung gebracht, mit Äther und danach mit Chloroform ausgeschüttelt, die Lösungen durch trockne Filter gegossen und eingedampft. Der Extrakt destillierte bei 1 mm Druck und einer Badtemperatur von 150—220°. Redestillation bei 160—170° (1 mm). Vakuum-Schmelzpunkt nach vorherigem Sintern bei 163—165°. Umkrystallisiert aus Chloroform-Äther, Schmp. bei 167—168°, Misch-Schmp. mit Hemipin-säure-methylimid, welches bei 167—168° schmolz, bei 166—167°. Ausbeute 0.04 g

3.612 mg Sbst.: 7.860 mg CO_2 , 1.63 mg H_2O . — 2.165 mg Sbst.: 4.630 mg AgJ (Zeisel-Pregl-Friedrich).

$C_{11}H_{11}O_4N$. Ber. C 59.70, H 5.02, OCH_3 28.07.

Gef. „ 59.35, „ 5.05, „ 28.25.

Ein anderer Versuch wurde in analoger Weise mit 0.5 g Chelerythrinchlorid durchgeführt, doch wurde, nachdem 10 Sauerstoffatome in Form des Oxydationsmittels zugefügt worden waren, auf dem Wasserbade erhitzt. Während des ganzen Prozesses wurde Kohlendioxyd eingeleitet. Der Gesamtverbrauch an Kaliumpermanganat betrug 80 ccm (entsprechend $10\frac{1}{2}$ Atomen O). Nun wurde mit schwefliger Säure entfärbt, mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt, salzsauer gemacht, die schweflige Säure vertrieben und im Schliff-Extraktor flott mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen des Extraktes wurde dieser bei 1 mm Druck und $140-220^{\circ}$ Luftbad-Temperatur destilliert, mit alkohol. Äthylamin-Lösung aufgenommen, eingedampft, 5 Min. auf 180° erhitzt und bei 1 mm Druck und $160-170^{\circ}$ Bad-Temperatur destilliert. Das krystallisierende Destillat wurde in Methylalkohol gelöst und mit wenig Wasser eingeeengt; nach Wiederholung dieses Umlöse-Prozesses lag der Schmp. im evakuierten Röhrchen bei $166-167\frac{1}{2}^{\circ}$, der Misch-Schmp. mit Hydrastsäure-äthylimid bei $166-167^{\circ}$.

3.515 mg Subst.: 7.735 mg CO_2 , 1.425 mg H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 60.25, H 4.14. Gef. C 60.02, H 4.54.

Zinkstaub-Destillation des Chelerythrinchlorides.

Das Chlorid wurde mit etwa der 20-fachen Menge Zinkstaub gemischt und die Destillation bei mäßiger Hitze im Wasserstoff-Ströme durchgeführt. Das Rohdestillat wurde mit Äther ausgezogen, filtriert und nach Verreiben des Äthers bei 0.1 mm und $140-200^{\circ}$ Luftbad-Temperatur destilliert. Dann wurde in Äther gelöst, sehr stark eingeeengt, mit Petroläther versetzt und aus Petroläther krystallisieren gelassen. Nach Wiederholung dieses Prozesses wurde bei 0.002 mm Druck und $155-165^{\circ}$ Luftbad-Temperatur destilliert. Der Schmp. lag nun bei $132-133^{\circ}$, der Misch-Schmp. mit synthetischem α -Naphthophenantridin (Schmp. 135°) bei $133-134^{\circ}$.

169. Ernst Späth und Fritz Kuffner: Über das Vorkommen von Spartein in Chelidonium majus und Entgegnung auf die Bemerkungen von H. Leuchs.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 5. März 1931.)

Als Ausgangsmaterial für die vorliegende Untersuchung standen uns 600 g „Chelidonin-Abfälle“ zur Verfügung, die wir dem Entgegenkommen der Firma E. Merck (Darmstadt) verdankten. Aus diesem Produkt haben wir durch eine Reihe von Operationen neben größeren Mengen der bekannten Alkaloide des Schöllkrautes eine flüssige Base isolieren können, die bisher in Chelidonium majus nicht aufgefunden worden ist. Dieses Alkaloid lieferte ein in Alkohol schwer lösliches, charakteristisches Pikrat, über welches leicht eine Reinigung des Roh-Alkaloides erzielt werden konnte. Nach der Destillation im Hochvakuum betrug die Ausbeute ca. $3\frac{1}{2}\%$ des in Verwendung genommenen Materiales. Die Analysen der freien Base, ihres Pikrates und ihres Platinsalzes ergaben Werte, die für das neue Chelidonium-Alkaloid die Formel $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2$ wahrscheinlich machten. Die gleiche Bruttoformel weist nun auch das Spartein auf, welches als