

**107. Arnulf Soltys: Über die Alkaloide des Mutterkorns.**

[Aus d. Medizin.-chem. Instituten d. Universitäten Edinburgh u. Graz.]

(Eingegangen am 18. Februar 1932.)

Nach den bisherigen Ergebnissen der Forschung enthält das Mutterkorn fünf verschiedene Alkaloide, die sowohl in ihren chemischen als auch physiologischen Eigenschaften weitgehende Übereinstimmung zeigen<sup>1)</sup>. Tanret<sup>2)</sup> isolierte aus dem Mutterkorn das erste krystallisierte Alkaloid und nannte es, um es von dem nur amorph erhaltenen Ergotin Wenzells zu unterscheiden, Ergotinin. Dasselbe Alkaloid wurde später von verschiedenen Forschern im Mutterkorn aufgefunden und mit verschiedenen Namen belegt. Das „Picrosclerotin“ von Dragendorff und Podwyssotzki<sup>3)</sup>, und das „Secalin“ von Jakob<sup>4)</sup> sind wohl verschiedene Namen für dasselbe Alkaloid Ergotinin. Kobert<sup>5)</sup> fand, daß krystallinisches Ergotinin fast keine physiologische Wirksamkeit besitzt, wohl aber zeigte eine amorphe Substanz aus seinen Mutterlaugen, welche Tanret als amorphes Ergotinin betrachtete, große physiologische Wirksamkeit. Barger und Carr<sup>6)</sup> gelang es dann, durch die Herstellung krystallisierter Salze diese wirksame Substanz als chemisches Individuum zu kennzeichnen. Sie nannten dieses Alkaloid, das die typische physiologische Mutterkorn-Wirkung zeigte, Ergotoxin. Stoll<sup>7)</sup> isolierte aus Mutterkorn zwei weitere Alkaloide Ergotamin und Ergotaminin, die in ihren Eigenschaften dem Paare Ergotoxin-Ergotinin weitgehend entsprechen. Durch die Arbeiten von Smith und Timmis<sup>8)</sup> wurden die manchmal aufgetretenen Zweifel über die chemische Verschiedenheit von Ergotamin und Ergotoxin, welch letzteres die genannten Autoren aus Benzol und seinen Homologen krystallisiert erhalten konnten, beseitigt, so daß diese Alkaloide mit Sicherheit als verschiedene chemische Individuen anzusehen sind.

Barger und Carr<sup>9)</sup> stellten auf Grund ihrer Elementaranalysen und Molekulargewichts-Bestimmungen für Ergotin die Formel  $C_{35}H_{39}N_5O_5$  und die um 1  $H_2O$  reichere Formel  $C_{35}H_{41}N_5O_6$  für Ergotoxin auf. Stoll gibt für die beiden Isomeren Ergotaminin und Ergotamin die Formel  $C_{38}H_{38}N_5O_5$  an. Smith und Timmis<sup>10)</sup> haben in letzter Zeit noch ein fünftes Alkaloid, das  $\psi$ -Ergotin, aufgefunden, dessen Formel sie noch offen lassen. Die beiden Autoren berichten über Schwierigkeiten bei der Elementaranalyse dieser 5 Alkaloide und nehmen wegen der unbefriedigenden Resultate Abstand von der Festsetzung der Summenformeln.

Auch wir konnten uns davon überzeugen, daß bei der Elementaranalyse der Mutterkorn-Alkaloide häufig Unstimmigkeiten auftreten; allerdings waren die Schwierigkeiten bei Ergotin und Ergotaminin geringer.

<sup>1)</sup> Erschöpfende Literatur-Angaben findet man in der Monographie von George Barger: Ergot and Ergotism. Verlag Gurney & Jackson, London 1931.

<sup>2)</sup> Compt. rend. Acad. Sciences **81**, 896 [1875].

<sup>3)</sup> Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **6**, 153 [1876].

<sup>4)</sup> Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **39**, 104 [1897].

<sup>5)</sup> Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **18**, 316 [1884].

<sup>6)</sup> Chem. News **94**, 89 [1906]; Journ. chem. Soc. London **91**, 337 [1907].

<sup>7)</sup> Schweiz. Apotheker-Ztg. **1922**, Nr. 26—27.

<sup>8)</sup> Journ. chem. Soc. London **1930**, 1390.

<sup>9)</sup> Journ. chem. Soc. London **91**, 337 [1907].

<sup>10)</sup> Journ. chem. Soc. London **1931**, 1391.

Diese beiden Verbindungen lieferten nach dem Umkrystallisieren und Trocknen im Dunkeln an der Luft (etwa 12 Stdn.) Werte, die die Formeln  $C_{35}H_{39}N_5O_5$  resp.  $C_{33}H_{35}N_5O_5$  bestätigten. Nach 8-stdg. Trocknen bei  $100^\circ$  und 16 mm Druck über Phosphorpentoxyd wiesen die beiden Substanzen keine Gewichtsabnahme auf. Es sei hier erwähnt, daß Stickstoff-Bestimmungen nach dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren (Pregl) bei allen vier Alkaloiden um etwa 20% tiefere Werte ergaben als nach Dumas. Es ist aber bekannt, daß bei vielen cyclischen Aminen, wie Pyridin, Chinin, Antipyrin etc., nach Kjeldahl der Stickstoff nicht quantitativ in Ammoniak übergeführt werden kann, weshalb die übliche Methode zur Bestimmung des Stickstoffes nach Kjeldahl bei diesen Alkaloiden nicht verwendet werden darf.

Anders verhalten sich jedoch die beiden Alkaloide Ergotoxin und Ergotamin, welche bei ihrer Analyse die oben angegebenen Schwierigkeiten zeigten, die in der leichten Zersetzlichkeit und daher verlustreichen Reinigung und vor allem darin liegen, daß die beiden Substanzen nach energischem Trocknen hygroscopisch sind und ungemein hartnäckig Krystall-Lösungsmittel zurückhalten, das sie bei nicht absolut gleicher Art der Trocknung und Wägung in verschiedener Menge abgeben.

Eine „schwere Verbrennlichkeit“ in dem Sinne, daß etwa unverbrannte Anteile (Methan) das Verbrennungsrohr passieren und bei der Kohlenstoff-Bestimmung fälschlich tiefe oder bei der Stickstoff-Bestimmung (Dumas) fälschlich hohe Werte liefern, konnten wir nicht feststellen. Substanzen derselben Darstellung, deren Trocknung durch Wägung überprüft wurde, lieferten immer übereinstimmende Ergebnisse, sobald der Trocknungs-Verlust derselbe war; die gefundenen Werte aber waren sehr oft nicht in Übereinstimmung mit einer Formel, die auf Grund des Molekulargewichtes in den Kreis der Betrachtung gezogen werden konnte.

Nach einigen solchen Analysen, welche zeigten, daß die verschiedenen Resultate der Elementaranalysen durch die Art der Trocknung bedingt sind, analysierten wir das frisch aus wasserhaltigem Aceton umkrystallisierte Ergotamin nach verschiedenen Trocknungsmethoden und erhielten Werte, die zu folgenden Ergebnissen führten: Die luft-trockne Substanz enthält auf die von Stoll angegebene Formel  $C_{33}H_{35}N_5O_5$  noch 3 Mol. Wasser. Im Exsiccator ohne Trocknungsmittel bei 16 mm Druck gibt die Substanz kein Wasser ab; über Phosphorpentoxyd bei Zimmer-Temperatur im Vakuum von 16 mm verliert sie etwas mehr als 2 Mol.  $H_2O$ . Nach dieser Behandlung wurde die Substanz offen gewogen; sie zeigte eine deutliche Gewichts-Zunahme auf der Wage, die nach 2–3 Min. beendet war. Von da ab blieb die Substanz vollkommen konstant, und der Gewichtsverlust — luft-trockne Substanz zur getrockneten und wieder konstant gewordenen — machte genau 2  $H_2O$  aus. Die Analysen nach dieser Art der Trocknung entsprachen der Formel  $C_{33}H_{35}N_5O_5, H_2O$ . Der Verlust der 2 Mol. Wasser geht unter Aufblähen vor sich, so daß die Substanz, die vor der Trocknung nur den Boden des Schiffchens bedeckte, dieses nun ganz ausfüllte, oder sogar über den Rand desselben hinausstieg. Schließlich wurde bei 16 mm über Phosphorpentoxyd bei  $100^\circ$  getrocknet und die Substanz im Wägegläschen unter Luft-Abschluß gewogen. Der Gewichtsverlust zur luft-trocknen Substanz betrug 3  $H_2O$ , und die Analyse lieferte auf die Formel  $C_{33}H_{35}N_5O_5$  stimmende Werte. Wenn die so getrocknete Substanz offen gewogen wird, nimmt sie auf der Waage rasch an Gewicht zu und wird ge-

wichtskonstant, bevor sie ein ganzes Molekül Wasser aufgenommen hat. Zwecks Wägung der getrockneten Substanz muß die Überführung aus dem Trockenapparat in das Wägegöläschen in wenigen Sekunden vorgenommen werden, da sie sonst Wasser aufnimmt und zu niedere Werte für Kohlenstoff liefert. Darauf dürften wohl auch zum Teil die von anderen Autoren beobachteten Unstimmigkeiten bei der Analyse zurückzuführen sein.

Unsere Analysen bestätigen also die von Barger und Carr für Ergotinin, und von Stoll für Ergotamin und Ergotaminin aufgestellten Formeln, insbesondere daß Ergotinin 2 C und 4 H mehr enthält als die Stoll'schen Alkaloide. Dies geht auch aus den recht genauen Analysen hervor, welche Hr. Prof. Stoll Hrn. Prof. Barger zur Veröffentlichung in seinem „Ergot und Ergotism“ (S. 128) überlassen hat. Dagegen können wir die Auffassung des Ergotoxins als Hydrat des Ergotinins nicht bestätigen. Smith und Timmis fanden schon für kristallisiertes Ergotoxin 11.8–12.0 % Stickstoff, was sie veranlaßte, die Formel  $C_{33}H_{41}N_5O_8$  (11.2 % N ber.) zu verlassen, obwohl sie wegen der Unstimmigkeiten in den Kohlenstoff-Werten eine andere Formulierung nicht angeben. Wir konnten diese Beobachtung der oben genannten Autoren bestätigen. Unsere Analysen gaben 12.0 % Stickstoff, so daß auch wir glauben, daß das Molekulargewicht des Ergotoxins um 1 oder 2 Kohlenstoffatome niedriger ist als bisher angenommen wurde, worauf auch die erhaltenen Kohlenstoff-Werte deuten. (im Mittel 67.5 % C). Von einer endgültigen Festlegung der Summenformel wollen wir aber noch absehen, weil damit auch der beobachtete Übergang von Ergotoxin in Ergotinin und umgekehrt<sup>11), 12)</sup> mit in den Kreis der Betrachtung gezogen werden muß. Wegen des äußerst schwer zu beschaffenden Materials soll die Lösung dieser Frage einer folgenden Untersuchung vorbehalten bleiben. Vielleicht besteht die Bildung des charakteristischen Ergotoxin-Phosphats nicht einfach in einer Addition von Phosphorsäure an die freie Base.

In ihrem chemischen Verhalten stimmen die vier Alkaloide Ergotoxin—Ergotinin und Ergotamin—Ergotaminin so weitgehend überein, daß die folgenden Untersuchungen aller vier Alkaloide gemeinsam beschrieben werden können.

Barger und Ewins<sup>11)</sup> geben an, daß sich wohl Ergotoxin in verd. Natronlauge löst, nicht aber das Ergotinin. Smith und Timmis geben an, daß Ergotoxin und Ergotamin in 1–3-proz. Natronlauge leicht löslich sind, während Ergotinin und Ergotaminin sich darin nicht lösen.

Wir fanden, daß sowohl Ergotinin und Ergotoxin als auch Ergotaminin und Ergotamin laugen-löslich sind; da sie sich auch, wie bekannt, in Säuren lösen, sind sie als amphotere Substanzen anzusehen. Durch Schütteln der trocknen Alkaloide mit Natronlauge sind diese nicht oder nur äußerst schwer in Lösung zu bringen, da sie durch Wasser nicht benetzt werden. Es ist notwendig, die Alkaloide in wenig heißem Alkohol zu lösen und dann mit Wasser in fein verteilter Form auszufällen. Auf Zusatz von verd. Lauge tritt darauf sofortige Lösung ein. Aus einer so erhaltenen alkalischen Lösung werden schon durch Kohlensäure die freien Alkaloide wieder unverändert in Freiheit gesetzt, woraus zu schließen ist, daß alle vier Alkaloide

<sup>11)</sup> Kraft, Arch. Pharmaz. **244**, 336 [1906].

<sup>12)</sup> Barger u. Ewins, Journ. chem. Soc. London **97**, 284 [1910].

saure Eigenschaften aufweisen, die sie einer phenolischen Hydroxylgruppe oder, was viel eher anzunehmen ist, einer durch die basischen Gruppen stark geschwächten Carboxylgruppen verdanken.

Barger und Ewins<sup>13)</sup> kamen zum Ergebnis, daß Ergotin und Ergotoxin keine Methoxyl- und nur eine Methylimidgruppe enthalten; sie führen ältere Bestimmungen von Carr und Pyman an, welche auf je eine Methoxyl- und eine Methylimidgruppe in diesen Alkaloiden hindeuten.

Nach unseren Versuchen geben sowohl Ergotoxin—Ergotin als auch Ergotamin—Ergotamin bei der Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel-Pregl auch nach 30 Min. langem Kochen mit Jodwasserstoffsäure keine Spur von Jodmethyl ab; die Abwesenheit von Methoxylgruppen ist daher als gesichert anzusehen. Die Methylimid-Bestimmung nach Pregl lieferte bei allen vier Substanzen und deren Salzen immer Werte, die etwas tiefer lagen als für 2 N(CH<sub>3</sub>)-Gruppen berechnet ist. Die ersten beiden Destillationen ergaben den Hauptanteil des gebildeten Silberjodids, die dritte Destillation lieferte aber gewöhnlich noch immer etwa 0.3 mg AgJ, was ungefähr 0.5% N(CH<sub>3</sub>) entspricht. Da bei Bestimmungen von Methylimidgruppen der Fehler sehr oft auf die Minusseite fällt, so kommt die Annahme, daß die 4 Alkaloide 2 Methylgruppen am Stickstoff enthalten, den experimentellen Ergebnissen am nächsten. Weiterhin konnten wir zeigen, daß sämtliche vier Alkaloide beim Kochen mit Laugen leicht 1 Mol. Ammoniak abspalten und dabei in Säuren übergehen, deren Salze durch Kohlensäure nicht mehr zerlegt werden. Ein Unterschied in den Eigenschaften der aus den 4 Alkaloiden erhaltenen Säuren konnte nicht festgestellt, aber auch nicht ausgeschlossen werden, da alle bisherigen Versuche, die freie Säure oder ein Salz zu krystallisieren, gescheitert sind, wobei die schwierige und kostspielige Material-Beschaffung ganz besonders hinderlich war. Die so erhaltenen Säuren geben mit Alkaloid-Reagenzien Niederschläge und bilden auch noch mit Säuren Salze.

Eine Erklärung für diese leichte Abspaltbarkeit von Ammoniak unter gleichzeitiger Bildung einer Carboxylgruppe liefert nur die Annahme einer Nitril- oder Säure-amid-Gruppe im Molekül. Barger und Ewins<sup>14)</sup> fanden, daß diese Alkaloide beim Erhitzen Isobutyryl-formamid abspalten; es scheint also die Amidgruppe im Isobutyryl-formamid bereits im Molekül als solche vorhanden zu sein. Wenn diese Annahme zutrifft, so läßt sich diese leichte und mit verhältnismäßig guter Ausbeute (25%

d. Th.) verlaufende Abspaltung des Isobutyryl-formamids am besten verstehen, wenn diese Gruppe mit ihrem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom (I) an einen Ring des Moleküls geknüpft ist und beim Erhitzen unter Aufnahme eines Sauerstoffatoms abgespalten wird.

Bei der Oxydation mit Salpetersäure und mit Kaliumpermanganat konnten nur die Endprodukte der Oxydation gefaßt werden. Salpetersäure lieferte *p*-Nitro-benzoesäure, und mit Kaliumpermanganat entstand Benzoesäure, welche offenbar von einem Benzolkern stammen, der nur mit einem C-Atom an das Molekül geknüpft ist. Doppelte Bindungen konnten in keinem der vier Alkaloide nachgewiesen werden. Sowohl die

<sup>13)</sup> Journ. chem. Soc. London **113**, 235 [1918].

<sup>14)</sup> Journ. chem. Soc. London **97**, 290 [1910].

Kaliumpermanganat-Reaktion als auch die katalytische Reduktion mit Palladium waren negativ.

Die Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Zerevitinoff und Tschugaeff ergab für alle vier Alkaloide die Anwesenheit von 4 aktiven Wasserstoffatomen im Molekül. Die Bestimmungen wurden in einer Stickstoff-Atmosphäre bei Zimmer-Temperatur und bei 85° ausgeführt, wobei es sich zeigte, daß bei 85° noch etwas Methan entbunden wurde, aber weniger als die einem Wasserstoffatom entsprechende Menge.

Da in den Alkaloiden eine phenolische Hydroxylgruppe und eine Säureamid-Gruppe nachgewiesen sind, so sind drei von den 4 aktiven Wasserstoffatomen bereits festgelegt.

### Beschreibung der Versuche.

Das Ergotinin stammte von den British Drug Houses. Es wurde aus 85-proz. Alkohol umkrystallisiert und an der Luft im Dunklen trocknen gelassen. Es verlor auch beim Trocknen bei 100° im Vakuum über  $P_2O_5$  nicht an Gewicht.

4.572, 4.414, 3.842 mg Sbst.: 11.56, 11.18, 9.73 mg  $CO_2$ , 2.78, 2.66, 2.32 mg  $H_2O$ . — 6.096, 4.775, 6.099 mg Sbst.: 0.605, 0.477, 0.624 ccm N (23, 23, 21°, 756, 756, 729 mm). — 10.49, 8.796 mg Sbst.: 6.36, 5.67 mg AgJ.

$C_{35}H_{39}O_6N_5$  (609.4). Ber. C 68.93, H 6.45, N 11.50, 2N( $CH_3$ ) 9.53.

Gef. C 68.93, 69.08, 69.07, H 6.53, 6.74, 6.76, N 11.39, 11.46, 11.39, N( $CH_3$ ) 7.50, 7.97 (1.6, 1.7 N( $CH_3$ ) pro Mol.)

27.27 mg in 10 ccm absol. Alkohol drehten bei 25° im 1-dm-Rohr +0.90°;  $[\alpha]_D^{25} = +331^\circ$ .

Ergotaminin aus der chemischen Fabrik Sandoz war nach dem Umkrystallisieren aus 85-proz. Alkohol und Trocknenlassen an der Luft im Dunklen analysenrein.

4.538, 4.992 mg Sbst.: 11.29, 12.44 mg  $CO_2$ , 2.34, 2.62 mg  $H_2O$ . — 6.127, 4.292 mg Sbst.: 0.655, 0.460 ccm N (22, 22°, 737, 737 mm). — 4.642, 5.106, 4.178 mg Sbst.: 2.73, 3.60, 2.86 mg AgJ.

$C_{33}H_{35}O_5N_5$  (581.3). Ber. C 68.12, H 6.07, N 12.05, 2N( $CH_3$ ) 9.97.

Gef. C 67.85, 67.92, H 5.77, 5.87, N 12.05, 12.03, N( $CH_3$ ) 7.3, 8.7, 8.5 (1.5, 1.7, 1.7 N( $CH_3$ ) pro Mol.).

Ergotamin, aus der chemischen Fabrik Sandoz, wurde aus wasserhaltigem Aceton umkrystallisiert und im Dunklen an der Luft trocknen gelassen.

1. Das luft-trockne Ergotamin. 4.353, 4.165 mg Sbst.: 9.98, 9.51 mg  $CO_2$ , 2.51, 2.43 mg  $H_2O$ . — 6.972, 4.599 mg Sbst.: 0.676, 0.456 ccm N (20, 21°, 738, 738 mm).

$C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot 3H_2O$  (635.4). Ber. C 62.36, H 6.51, N 11.03.

Gef. „ 62.53, 62.27, „ 6.45, 6.53, „ 10.97, 11.18.

2. Das bei 16 mm über  $P_2O_5$  bei Zimmer-Temperatur getrocknete und offen gewogene Ergotamin. 4.791, 6.012 mg Sbst.: 11.61, 14.59 mg  $CO_2$ , 2.64, 3.26 mg  $H_2O$ . — 5.479 mg Sbst.: 0.574 ccm N (20°, 734 mm).

$C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot H_2O$  (599.3). Ber. C 66.08, H 5.89, N 11.69.

Gef. „ 66.09, 66.19, „ 6.17, 6.07, „ 11.79.

5.689, 6.382 mg Sbst. verloren bei der oben angegebenen Trocknung 0.338, 0.370 mg an Gewicht. — Ber. für  $2H_2O$  von  $C_{33}H_{35}O_5N_5 \cdot 3H_2O$  (635.4) 6.01%. Gef. 5.90, 5.79% Verlust.

3. Schließlich wurde die luft-trockne Substanz über  $P_2O_5$  bei 16 mm und  $100^\circ$  zur Gewichtskonstanz getrocknet und dann verschlossen gewogen. 4.982, 5.673 mg Subst.: 12.40, 14.10 mg  $CO_2$ , 2.75, 3.11 mg  $H_2O$ . — 5.123 mg Subst.: 0.550 ccm N ( $21^\circ$ , 728 mm). — 4.855, 5.098 mg Subst.: 3.04, 3.49 mg AgJ.

$C_{33}H_{38}O_6N_8$  (581.3). Ber. C 68.12, H 6.07, N 12.05, 2N(CH<sub>3</sub>) 9.98.

Gef. C 67.88, 67.79, H 6.18, 6.17, N 11.94, N(CH<sub>3</sub>) 7.7, 8.5  
(1.6, 1.7 N(CH<sub>3</sub>) pro Mol.).

5.456, 6.210 mg luft-trockne Subst. verloren nach dieser Art der Trocknung 0.474, 0.537 mg an Gewicht. — Ber. für  $3H_2O$  von  $C_{33}H_{38}O_6N_8$ ,  $3H_2O$  8.50%. Gef. 8.68, 8.71% Verlust.

Zur Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome nach Zerevitinoff und Tschugaeff wurden die Substanzen bei  $100^\circ$  im Vakuum über Phosphorpentoxyd zur Gewichtskonstanz getrocknet und die Bestimmungen in einer Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt<sup>15)</sup>. Zur Beendigung der Reaktion wurde auf  $85^\circ$  erhitzt.

Ergotin. 6.930, 13.41, 8.43 mg Subst.: 1.16, 2.17, 1.29 ccm CH<sub>4</sub> (27, 27,  $28^\circ$ , 760, 756, 755 mm). — Gef. 0.67, 0.65, 0.61% H, entspr. 4.1, 4.0, 3.6 H pro Mol.

Ergotoxin<sup>16)</sup>. 16.69, 13.74, 12.28 mg Subst.: 2.67, 2.20, 2.02 ccm CH<sub>4</sub> (27, 27,  $26^\circ$ , 756, 756, 755 mm). — Gef. 0.64, 0.64, 0.70% H, entspr. 4.0, 4.0, 4.4 H pro Mol.

Ergotamin. 25.04, 17.05, 11.30 mg Subst.: 3.79, 2.71, 2.44 ccm CH<sub>4</sub> ( $18^\circ$ , 760 mm). — Gef. 0.62, 0.65, 0.74% H, entspr. 3.6, 3.8, 4.3 H pro Mol.

Ergotaminin. 9.47, 12.52 mg Subst.: 1.58, 1.89 ccm CH<sub>4</sub> ( $18^\circ$ , 760 mm). — Gef. 0.69, 0.62% H, entspr. 4.0, 3.6 H pro Mol.

### Die Einwirkung von Natronlauge.

Die Ammoniak-Abspaltung durch Kochen mit Natronlauge geht so glatt von statten, daß sie in der üblichen Kjeldahl-Apparatur quantitativ durchgeführt werden kann. Zu diesem Zwecke löst man etwa 8 mg des Alkaloids in wenig heißem Alkohol und führt die Lösung durch Nachwaschen mit Alkohol in den Destillierkolben eines Kjeldahl-Apparates nach Pregl-Parnas über. Dann fügt man in der üblichen Weise 4 ccm 30-proz. Natronlauge hinzu und destilliert 20 Min. in vorgelegte  $n/100$ -Salzsäure. Die Destillation muß vorsichtig durchgeführt werden, weil die Flüssigkeit die Tendenz zeigt, zu schäumen.

Ergotin. 8.130, 18.28, 7.93 mg Subst.: 1.20, 2.79, 1.24 ccm  $n/100$ -HCl. — Gef. N 2.07, 2.14, 2.19. Ber. N 2.30.

Ergotoxin-Phosphat. 9.955, 7.816 mg Subst.: 1.31, 1.06 ccm  $n/100$ -HCl. — Gef. N 1.84, 1.90. Ber.<sup>17)</sup> N 1.88.

Ergotaminin. 8.334, 8.732 mg Subst.: 1.40, 1.59 ccm  $n/100$ -HCl. — Gef. N 2.34, 2.55. Ber. N 2.41.

Ergotamin. 8.874, 8.806 mg Subst.: 1.61, 1.51 ccm  $n/100$ -HCl. — Gef. N 2.54, 2.41. Ber. N 2.41.

Zur Identifizierung der abgespaltenen Base wurden je 0.5 g der Alkaloide in Alkohol gelöst und nach dem Zufügen von 3 ccm 50-proz.

<sup>15)</sup> Eine Methode, die von Roth im Kaiser-Wilhelm-Institut, Heidelberg, ausgearbeitet wurde und demnächst in der „Mikro-chemie“ veröffentlicht werden wird.

<sup>16)</sup> Für die berechneten Werte wurde noch die Formel  $C_{35}H_{41}N_8O_6$  zu grunde gelegt. Eine Veränderung des Molekulargewichtes um 1 oder 2 Kohlenstoffatome hat nur sehr wenig Einfluß auf die berechneten Werte. <sup>17)</sup> Ber. für  $C_{35}H_{41}N_8O_6 \cdot H_2O \cdot H_3PO_4$ .

Natronlauge mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde in  $n/_{10}$ -Salzsäure aufgefangen. Nach ungefähr 20 Min. waren 7.3 ccm verbraucht (Theorie für Ergotin 7.35 ccm). Nach weiteren 10 Min. trat kein Verbrauch an Salzsäure mehr ein. Das Destillat wurde auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet; er war rein weiß, nicht hygroskopisch, leicht löslich in Wasser und kaum löslich in absol. Alkohol. Mit Neßlers Reagens gibt die wäßrige Lösung eine braune Fällung.

Für die Analyse wurde das Platinsalz dargestellt: 6.685 mg Sbst. hinterließen nach dem Glühen 2.950 mg Platin. —  $(\text{NH}_4)_2(\text{PtCl}_6)$ . Ber. Pt 43.96. Gef. Pt 44.03.

#### Oxydation mit Kaliumpermanganat.

0.6 g Ergotin werden in 100 ccm Aceton gelöst und 5 g Kaliumpermanganat (entspr. 50 O-Atomen), gelöst in Aceton, eingetragen. Das Aceton wurde immer wieder abdestilliert bis auf 100 ccm und das Destillat zur Lösung weiterer Mengen Kaliumpermanganat verwendet. Nach 8-stdg. Kochen ist alles Kaliumpermanganat verbraucht. Das Aceton wird abdestilliert und nach Zugabe von 20 ccm Wasser schweflige Säure bis zur Entfärbung eingeleitet. Die wäßrige Lösung schüttelt man mit Äther oft aus, trocknet den Äther mit Natriumsulfat und destilliert ab. Der Rückstand wird der Sublimation im Vakuum unterworfen. Bei 80° sublimiert Benzoesäure in weißen Krystallen an. Ausbeute 38 mg, entspr. 30% d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser Schmp. 121°, der Misch-Schmp. mit Benzoesäure 121°. Denselben Verlauf zeigt die Oxydation von Ergotoxin, Ergotamin und Ergotaminin.

#### Einwirkung von Salpetersäure.

1 g Ergotoxin-Phosphat wurde mit 10 ccm Salpetersäure ( $d = 1.4$ ) 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Alkaloid löst sich rasch, schon in der Kälte zu einer braunen Flüssigkeit, die sich beim Kochen schnell aufhellt. Man dampft auf dem Wasserbade ein, führt den Rückstand in ein Schiffschen über und sublimiert im Vakuum in einem geraden Rohre, indem man die Temperatur langsam bis 280° steigert. Gute Kühlung des Rohres ist notwendig, weil sonst leicht Verluste auftreten. Nach dem Zerschneiden des Glasrohres löst man das Sublimat mit Aceton heraus, dampft dieses in einer Glasschale auf dem Wasserbade ein und fraktioniert den Rückstand durch Sublimation. Bis 110° geht wenig einer Flüssigkeit über, die einige Krystalle enthält. Das Destillationsprodukt von 110—180° krystallisiert zum größten Teile. Die weitere Destillation liefert wieder einen nicht krystallisierten Anteil. Durch nochmalige Destillation der Fraktionen bis 110° und von 180—280° gelingt es, noch mehr von der krystallisierten Substanz abzuscheiden. Durch Zerschneiden des Sublimations-Rohres wird die krystallisierte Fraktion abgetrennt und in einigen Tropfen Aceton gelöst. Gibt man zur heißen Lösung 2 ccm warmes Benzol hinzu, so scheiden sich nach dem Abkühlen gelb gefärbte Krystalle aus, die durch Umlösen aus Benzol und schließlich aus Alkohol farblos erhalten werden. Ausbeute 53 mg, entspr. 23% d. Th. Schmp. 234°, Misch-Schmp. mit *p*-Nitro-benzoesäure 234°. Dasselbe Resultat erhält man nach der gegebenen Vorschrift bei der Oxydation von Ergotin, Ergotamin und Ergotaminin.

4.735 mg Sbst.: 8.71 mg  $\text{CO}_2$ , 1.33 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 2.885 mg Sbst.: 0.216 ccm N (23°, 749 mm).

*p*-Nitro-benzoesäure. Ber. C 50.28, H 3.02, N 8.39. Gef. C 50.17, H 3.14, N 8.51.

Diese Untersuchung wurde nur dadurch ermöglicht, daß Hrn. Prof. Barger, dem ich für die Gewährung der Arbeits-Möglichkeit und für wertvolle Ratschläge großen Dank schulde, eine Unterstützung von der Ella-Sachs-Plotz-Foundation, New York, zur Beschaffung des kostspieligen Materials gewährt wurde. Ferner möchte ich auch an dieser Stelle der Rockefeller-Foundation, die mir den Aufenthalt in Edinburgh ermöglichte, meinen besten Dank sagen.

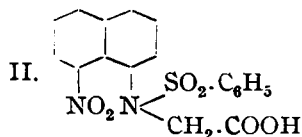
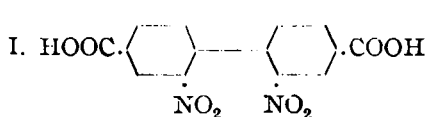
### 108. Paul Pfeiffer und Kurt Quehl:

#### Aktivierung von Komplexsalzen in wäßriger Lösung (II. Mitteil.).

(Eingegangen am 20. Februar 1932.)

Wie wir vor kurzem mitgeteilt haben<sup>1)</sup>, werden die Drehungswerte wäßriger Lösungen optisch aktiver Säure-Ionen dann stark geändert, wenn man die Komplex-Ionen  $[\text{Zn phen}_3]^{++}$  und  $[\text{Zn dip}_3]^{++}$  hinzufügt (phen =  $\alpha$ -Phenanthrolin, dip =  $\alpha, \alpha$ -Dipyridyl). Diese Drehungsänderungen lassen sich nur durch die Annahme erklären, daß unter dem Einfluß der aktiven negativen Säure-Ionen eine Aktivierung der komplexen positiven Zink-Ionen erfolgt, denen ja bei Zugrundelegung des Oktaeder-Schemas ein asymmetrischer Bau zukommt. Für diese Annahme spricht die Tatsache, daß die Hexaquo-zink-Ionen  $[\text{Zn}(\text{OH}_2)_6]^{++}$ , wie auch die Hexammin-zink-Ionen  $[\text{Zn}(\text{NH}_3)_6]^{++}$  die Drehung optisch-aktiver Säure-Ionen nicht beeinflussen. Eine ähnliche Wirkung wie die aktiven Säure-Ionen rufen auch Cinchonin-Monohydrochlorid und Strychnin-Sulfat hervor.

Inzwischen ist nun eine Mitteilung von Richard Kuhn erschienen, aus der hervorgeht, daß er in Gemeinschaft mit O. Albrecht<sup>2)</sup> vor einiger Zeit gefunden hat, daß die 2,2'-Dinitro-diphenssäure (I) in alkoholischer



Lösung durch Alkaloide aktiviert wird. Ferner hat uns vor kurzem Mills darauf aufmerksam gemacht, daß auch von ihm und Elliott<sup>3)</sup> eine entsprechende Beobachtung gemacht worden ist. Die englischen Forscher konnten die Säure II in Chloroform-Lösung durch bloßen Zusatz von Brucin aktivieren<sup>4)</sup>.

Wir sehen also, daß bei drei ganz verschiedenen Verbindungs-Klassen ein und derselbe optische Effekt auftreten kann, was uns zeigt, daß ihm allgemeinere Bedeutung zukommt. Bei unseren Versuchen ist besonders bemerkenswert, daß sie sich auf rein wäßrige Lösungen beziehen, daß sie also unter Bedingungen durchgeführt sind, die nach der üblichen Auffassung

<sup>1)</sup> B. 64, 2667 [1931].

<sup>2)</sup> A. 455, 272 [1927].

<sup>3)</sup> Journ. chem. Soc. London 1928, 1291.

<sup>4)</sup> Die Beobachtungen von Kuhn und Mills waren uns entgangen, da aus den Titeln der betreffenden Arbeiten nicht auf die oben angeführten Versuchs-Ergebnisse geschlossen werden konnte.