

**Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Breslau.**

Von J. G a d a m e r.

Zur Kenntnis des Protopins und Kryptopins.

Von P. W. D a n c k w o r t t.

(Eingegangen den 8. VIII. 1912.)

A. Einleitung.

Unter den zahlreichen Alkaloiden, die bis jetzt in der Familie der Papaveraceen (und der Fumariaceen, einer Unterfamilie der Papaveraceen) nachgewiesen worden sind, ist das Alkaloid Protopin das einzige, das — meist nur in geringer, bisweilen aber auch in überwiegender Menge — in allen bisher untersuchten Vertretern dieser Pflanzenfamilie aufgefunden worden ist. Es ist deshalb auch von E. S c h m i d t¹⁾ als das Leitalkaloid, als chemisches Familienmerkmal der Papaveraceen bezeichnet worden. In Hinblick darauf schien die Erforschung der chemischen Konstitution gerade dieses Alkaloids nicht nur für sich allein, sondern auch für die nähere Kenntnis der anderen Papaveraceen-Alkaloide überaus wichtig, ganz abgesehen davon, daß man annehmen konnte, durch die Aufklärung dieses Leitalkaloids vielleicht etwas Licht in die genetischen Beziehungen der einzelnen Opiumalkaloide zu bringen.

Die nachweislich erste Stelle, an der Protopin in der Literatur erwähnt wird, ist eine Arbeit von O. H e s s e²⁾: „Beitrag zur Kenntnis der Opiumbasen.“ Es wird hier nicht als ein neu entdecktes Opiumalkaloid bezeichnet, aber auch keine frühere Angabe darüber erwähnt, so daß H e s s e als der Entdecker des Protopins meist aufgeführt wird. Aus den Opiumauszügen erhält man das Protopin in sehr kleiner Menge mit dem Kryptopin zusammen, von dem es sich nur schwer trennen läßt. Bevor man von der weiten Verbreitung des Protopins wußte, wurde öfters das Protopin anderer Papaveraceen für ein neues Alkaloid gehalten und mit fremdem Namen belegt, bis sich die Uebereinstimmung mit Protopin herausstellte. So taufte E i j k m a n³⁾ ein von ihm entdecktes

¹⁾ Arch. d. Pharm. 239, 401 (1901).

²⁾ Annalen, 8. Suppl., 261 (1872).

³⁾ Rec. d. Trav. Chim. des Pays-Bas 3, 182 (1883).

Alkaloid in einer japanischen Papaveracee, *Macleya cordata*, mit dem Namen Macleyin, indem er allerdings selbst schon dessen Aehnlichkeit mit dem Protopin erkennt. Auch Fumarin, ein Alkaloid aus *Fumaria officinalis* und anderen Fumariaceen, wurde bald mit Protopin identisch gefunden.

Soweit sich die Literatur übersehen läßt, ist Protopin bis jetzt in folgenden Pflanzen mit Sicherheit nachgewiesen worden¹⁾:

Papaver somniferum:

Hesse, Annalen, 8. Suppl., 261 (1872).

Chelidonium majus:

E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).

Selle, Arch. d. Pharm. 228, 441 (1890).

Selle, Zeitschr. f. Naturw., Halle, 621, 269 (1889).

König, Arch. d. Pharm. 231, 174 (1893).

Wintgen, Arch. d. Pharm. 239, 438 (1901).

Sanguinaria canadensis:

E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).

König und Tietz, Arch. d. Pharm. 231, 169 (1893).

König, Zeitschr. f. Naturw., Halle, 63, 369.

Fischer, Arch. d. Pharm. 239, 409 (1901).

Kozniewski, Chem. Zentralbl. (1910), 932.

Stylophorum diphyllum:

E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).

Schlotterbeck und Watkins, Berichte 35, 7 (1902).

Eschscholtzia californica:

E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).

Fischer, Arch. d. Pharm. 239, 421 (1901).

Fischer und Tweeden, Pharm. Archives 5, 117 (1903).

Bocconia frutescens:

Battandier, Compt. rend. 120, 1276.

Bocconia cordata (*Macleya cordata*):

Eijkman, Rec. d. Trav. Chim. des Pays-Bas 3, 182 (1883).

Hopfgartner, Monatsh. f. Ch. 19, 179.

Murill und Schlotterbeck, Pharm. Journ. 65, 34.

Schlotterbeck und Blame, Pharm. Review 23, 310.

Adlumia cirrhosa:

Schlotterbeck, Americ. Chem. Journ. 24, 249.

Schlotterbeck und Watkins, Pharm. Archives 6, 17.

¹⁾ Die hier aufgeführten Literaturstellen sind im Laufe der Arbeit bei den verschiedenen Autorennamen nicht wiederholt worden, also in dieser Zusammenstellung zu suchen.

Glaucium luteum:

Fischer, Arch. d. Pharm. 239, 426 (1901).

Glaucium corniculatum:

Battandier, Compt. rend. 114, 1122.

Argemone mexicana:

Schlotterbeck, Journ. Amer. Chem. Soc. 24, 238.

Dicentra spectabilis:

Gadamer, Apoth.-Ztg. 16, 621 (1901).

Dicentra cucularia:

Fischer und Söll, Pharm. Archives 5, 121.

Dicentra formosa:

Heyl, Arch. d. Pharm. 241, 313 (1903).

Dicentra pusilla:

Asahina, Arch. d. Pharm. 247, 201 (1909).

Corydalis ambigua:

Makoshi, Arch. d. Pharm. 246, 381 (1908).

Corydalis Vernyi:

Makoshi, Arch. d. Pharm. 246, 401 (1908).

Corydalis solida:

Heyl, Apoth.-Ztg. 25, 36 (1910).

Corydalis cava:

Gadamer, Arch. d. Pharm. 249, 224 (1911).

Besonders E. Schmidt und seine Schüler haben es sich angelegen sein lassen, die Identität des aus den verschiedensten Papaveraceen gewonnenen Protopins mit dem Protopin aus Opium durch Feststellung der vollkommenen Uebereinstimmung dieser Basen in den Schmelzpunkten (207°), in der charakteristischen Art der Ausscheidung aus Lösungsmitteln und der Reaktionen und Salzbildungen zu beweisen. Unterstützt wurden diese Untersuchungen durch eine vergleichende kristallographische Prüfung von Schwandtke¹⁾, wobei die Identität der einzelnen Protopine sowohl in der Krystallform als auch in dem optischen Verhalten konstatiert wurde. Zu dem Vorkommen des Protopins mag noch erwähnt werden, daß es lange Zeit nicht gelungen war, in der so alkaloidreichen Wurzel von *Corydalis cava* Protopin aufzufinden, so daß man schon auf den Gedanken kam, es könnte das Protopin hier durch ein anderes, ihm sehr nahestehendes Alkaloid ersetzt sein²⁾. Erst nach jahrelangem Forschen gelang es Gadamer

¹⁾ Arch. d. Pharm. 239, 402 (1901).

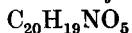
²⁾ Gaebel, Arch. d. Pharm. 248, 207 (1910).

auch hier das „Leitalkaloid“, wenn auch in sehr geringer Menge, nachzuweisen.

Ueber die chemische Konstitution des Protopins ist bis jetzt nur wenig gearbeitet worden, und das ist dadurch leicht erklärlich, daß man eben das Alkaloid nur immer in geringer Ausbeute erhielt. Elementaranalysen, die Darstellung von Salzen und Farbreaktionen müssen zur Feststellung der Identität genügen. Eine Nachricht von Schlotterbeck und Blame, daß sie 87 g reines krystallisiertes Protopin dargestellt hätten, ist vorläufig ohne wissenschaftliche Folgen geblieben. Der einzige, der angefangen hat, sich eingehender mit dem Abbau des Alkaloids zu beschäftigen, ist Hopfgartner, auf dessen Arbeit noch des öfteren zurückzukommen sein wird. Ein näheres Eindringen in den Bau der Molekel wurde überhaupt ja erst lohnend, nachdem Gadamers gezeigt hatte, daß in der *Dicentra spectabilis* ein Ausgangsmaterial vorhanden wäre, aus dem Protopin in guter Ausbeute und ohne große Mühe frei von anderen Alkaloiden gewonnen werden könnte. Die im Pharmazeutischen Institut der Universität Breslau vorhandenen Mengen von Protopin und Kryptopin, sowie die bereits angelegten Kulturen von *Dicentra spectabilis* wurden mir von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Gadamers, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Alles, was von anderen Forschern über die Eigenschaften des Protopins und seiner Salze bekannt gegeben wurde, läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Protopin krystallisiert in durchscheinenden, glänzenden, monoklinen Prismen und in weißen, undurchsichtigen, aus feinen Nadeln bestehenden warzenartigen Gebilden. Beide Krystallarten zeigen dieselben Reaktionen, in ihrer Zusammensetzung und in der physiologischen Wirkung sind Verschiedenheiten nicht konstatiert worden. Der Schmelzpunkt beider Formen wurde zuerst bei 201—202°, teilweise bei 204—205° gefunden, spätere Autoren fanden allgemein einen Schmelzpunkt von 207°. Protopin ist ziemlich leicht löslich in Chloroform, weniger leicht in Alkohol, schwer in Essigäther, Aceton, Benzol, Schwefelkohlenstoff, sehr schwer in Petroläther. In frisch gefällttem, also amorphem Zustande löst es sich in Aether auf, krystallisiert aber dann sehr rasch in beiden Krystallarten daraus aus. Dieses sich plötzliche Ausscheiden aus der ätherischen Lösung hat schon Hesse beobachtet, seitdem gilt es als ein besonderes Charakteristikum für Protopin. Unlöslich ist Protopin in Wasser, ebenso in Kalilauge und Natronlauge, etwas löslich ist es in Ammoniak, so daß man diese Base nicht zum Ausfällen des Alkaloids verwenden soll.

Als empirische Formel wurde schon von den beiden ersten Protopinforschern, Hesse und Eijkman



angegeben. Selle, sowie König und Tietz glaubten dagegen die Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ befürworten zu müssen. Bei der schweren Verbrennbarkeit des Körpers war diese Differenz nicht erstaunlich; als später die Resultate durch die von Fritsch¹⁾ angegebene Verbrennung auf nassem Wege kontrolliert wurden, erhielt man Werte, die besser auf die erste Formel $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ stimmten. Eine Molekelgewichtsbestimmung in siedendem Chloroform (Hopfgartner) bestätigte die monomolekulare Formel. Die weitere Charakterisierung erstrebte man durch Darstellung von Salzen. Es wurden dargestellt: das Chlorid, das Jodid, Sulfat, Nitrat, Chromat, Chloroplatinat, Chloraurat, Jodomerkurat, Sulfocyanid, Acetat, Oxalat, Tartrat, Pikrat, Benzoat. Zur Reinigung des Alkaloids wurde meist das ziemlich schwer lösliche Chlorid oder Sulfat und das sehr schwer lösliche, in Warzen sich ausscheidende Nitrat verwendet, zur Bestimmung der Molekelgröße das Gold- und Platindoppelsalz. Diese Salze sind zuletzt von Makoshi beschrieben und die Angaben früherer Autoren hierüber kritisiert worden.

In dem Verhalten gegen die Farbreaktionen liefernden Alkaloidreagentien zeigten sich mannigfache Unterschiede, die durch die eigenen Untersuchungen zum Teil aufgeklärt wurden. Es mögen deshalb die früheren Angaben hier in der anliegenden Tabelle (S. 595) zusammengestellt werden.

Von Versuchen, die Konstitution des Protopins zu erschließen, sind nur wenig ausgeführt. Nach dem Zeisel'schen Verfahren konnten Methoxylgruppen nicht nachgewiesen werden (Selle). Die Anwesenheit von Oxymethylengruppen hat Gaebel durch eine von ihm ausgearbeitete Methode nachweisen können. Hopfgartner hat das Jodmethylat dargestellt, durch Umsetzen mit Silberoxyd, aber kein zur Analyse geeignetes Produkt erhalten. Bei der Reduktion mit Natriumamalgam erhielt er flache, farblose Täfelchen, deren Formel noch nicht endgültig festgestellt wurde. Um Aufschluß über die Funktionen einiger Sauerstoffatome in der Molekel zu erhalten, behandelt er Protopin mit Phosphorpentachlorid. Es bildet sich kein krystallisierbares Produkt, aber auch keine Salzsäuregasentwicklung, woraus auf die Abwesenheit von Hydroxylgruppen geschlossen wird. Eine Oxydation mit Baryum-

¹⁾ Annalen 294, 79 (1896).

Angaben über Farbreaktionen des Protopins.

	Hesse	Eijkman	Selle	König und Tietz	Hopfgartner	Heyl	Makoshi	Asahina	Gadamer
Konzentrierte Schwefelsäure	gelb, rot, blaulich-rot	gelb, schnell schön violett, allmählich grasgrün, braun, farblos	blauviolett, schmutzig violett, später vom Rande her grün	schön blauviolett, allmählich schmutzig violett, vom Rande her grün	gelb, violett, grün, farblos	gelb, schmutzig violett, grünlich-braun, farblos	schön violett	farblos, gelb, violett, blau	farblos, allmählich schön violett
Erdmann's Reagens	—	vorübergehend grün und violett, dann kornblumenblau, schmutzig blau, schön grün	vorübergehend grün und violett, dann kornblumenblau, schmutzig blau, schön grün	gelb, rasch blauviolett, blau, grün, gelb	gelb, schön blau, rein grün, farblos	vorübergehend gelb, rasch violett, gelblich-grün, schiefergrün	gelb, blau, grün	farblos, gelb, rasch violettrot, endlich dunkelviolett	violett, dann violettblau
Fröhde's Reagens	—	dunkel purpurn, braun, grün	vorübergehend violett, grün, sofort in tiefblau, allmählich schön grün	prächtigt blau, vom Rande her grün	kurze Zeit gelb, schön rotviolett, olivgrün	tief dunkelviolett	blau, grün	violett, rasch grünlich-blau, endlich tiefblau	bräunlich, schmutzig violett, rasch grün; nach einigen Min. schön blau-grün, gelb
Mandelin's Reagens	—	—	vorübergehend violett, grün, blaugrün, bald alles intensiv blau, allmählich grün	rotviolett, alsbald tief blau	—	schmutzig braunviolett, schiefergrau	blauviolett, blau, grüngelb	violett, rasch grünlich-blau, endlich blau	violett, rasch später blau, blaugrün

permanganat in saurer Lösung war zu weit vorgeschritten; im Destillate konnte Ameisensäure, aber keine Fettsäure nachgewiesen werden, so daß gesättigte längere Seitenketten wahrscheinlich fehlen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß Protopin optisch inaktiv ist und sich damit dem Kryptopin und Papaverin an die Seite stellt.

Pharmakologisch wurde das Protopin von R. v o n E n g e l¹⁾ eingehend studiert und dabei folgendes gefunden:

1. Auf den Frosch wirkt das Protopin in kleinen Dosen gleich den meisten Opiumalkaloiden narkotisch.

2. In starken Gaben wirkt es auf die Muskelsubstanz sowie auf die peripheren Nervenendigungen lähmend.

3. Die Reflexerregbarkeit ist bei kleinen und mittleren Gaben wohl erhalten, bei großen aufgehoben.

4. Auf das Säugetier hat das Protopin eine der Kampfervergiftung ähnliche Wirkung, doch unterscheidet sie sich von derselben durch die Lähmung der Kreislaufsorgane.

Ferner hat W o r t h H a l e²⁾ die Wirkung der Papaveraceen-Alkaloide, darunter auch Protopin und Kryptopin auf das isolierte Froschherz und auf die Endigungen der motorischen Nerven studiert. In systematischer Hinsicht hat H a n s M e y e r³⁾ die pharmakologisch jetzt genauer bekannten Papaveraceen-Alkaloide in drei Gruppen geteilt. Zu der dritten oder Protopingruppe gehören danach die Alkaloide Protopin, β -Homochelidonin und Kryptopin.

B. Theoretisches.

Die eigenen Untersuchungen über Protopin haben das von früheren Forschern Mitgeteilte in der Hauptsache bestätigen können, doch konnten auch einige wichtige Angaben richtiggestellt werden. So die Formel für das Reduktionsprodukt, die H o p f g a r t n e r aufgestellt hatte, und die verschiedenen Farbreaktionen, die mit konzentrierter Schwefelsäure und F r ö h d e's Reagens erhalten wurden.

Auf welche Weise meine Arbeiten über die Konstitution des Alkaloids die Funktion der einzelnen Atome und ihre Bindung zueinander haben aufklären können, läßt sich wohl am besten an Hand der Konstitutionsformeln der bis jetzt schon erforschten Opiumalkaloide, die in einer Tabelle (S. 597) hier vereinigt sind,

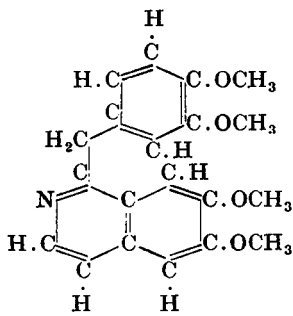
¹⁾ Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie (1892), 337.

²⁾ Amer. Journ. Physiol. 23, 389.

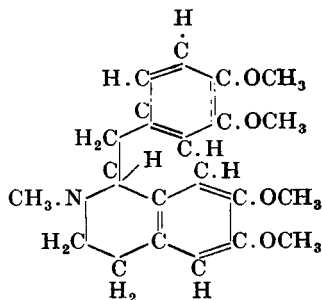
³⁾ Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 29, 438.

verständlich machen. Die nahen phylogenetischen Beziehungen, die zwischen den Alkaloiden ein und derselben Pflanze existieren, werden sich vor allem in der Aehnlichkeit des Aufbaues der Molekeln zum Ausdruck bringen. So enthalten alle bisher erforschten Opiumalkaloide den Isochinolinring, der bei Narcein schon aufgespalten ist. Sie enthalten ferner einen Benzolring, und beide Ringe sind entweder durch ein Kohlenstoffatom, wie beim Papaverin, Narkotin und Hydrastin verbunden, oder es geht außer dieser einen Brücke noch eine Bindung vom Benzolring zum Isochinolinring, und dann erhalten wir entweder einen Phenanthrenkern, wie ihn die Alkaloide der Morphingruppe enthalten, oder diese zweite Bindung geht vom Benzolring zum Stickstoff hinüber, und es entstehen Alkaloide, die zur Berberingruppe, zum Corydalin, in Beziehung stehen. Man wird also von vornherein annehmen können, daß diese Beziehungen der Papaveraceen-Alkaloide untereinander auch für das „Leitalkaloid“ der Familie, das Protopin, von Bedeutung sein und ein wertvolles Hilfsmittel zur Erforschung der Konstitution bilden werden.

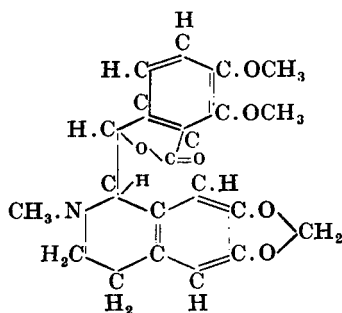
Konstitutionsformeln einiger Papaveraceen-Alkaloide.



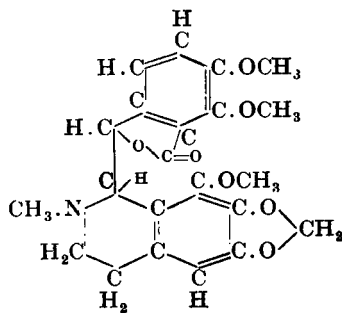
Papaverin



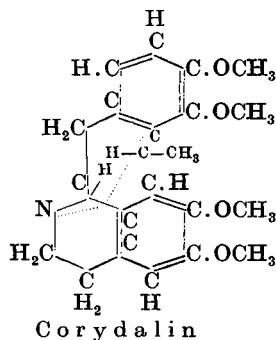
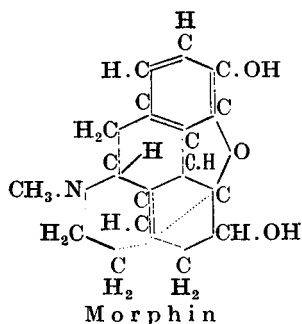
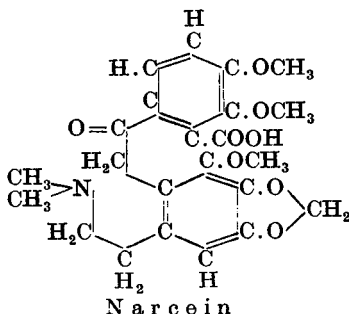
Laudanosin



Hydrastin



Narkotin



In der Formel des Protopins $C_{20}H_{19}NO_5$ konnte zuerst über die Bindung des einen Stickstoffatoms Aufklärung gebracht werden. Nach dem Zeisel'schen Verfahren wurde quantitativ eine Methylgruppe am Stickstoff nachgewiesen. Weitere Beweise für die Bindung des Stickstoffs brachte der Hofmann'sche Abbau durch erschöpfende Methylierung, der bei der Erforschung der Alkaloide schon so wertvolle Aufschlüsse gebracht hatte. Bei dem Hofmann'schen Abbau des Protopins wurde zuerst ein Protopinjodmethylat $C_{20}H_{19}NO_5 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagdown \\ J \end{smallmatrix}$ erhalten, das beim Kochen mit konzentrierter Natronlauge die Methinbase, das Protopinmethin $C_{21}H_{21}NO_5$, lieferte. Da bei dieser Methinbase im Pyridinring eine Aufspaltung vor sich gegangen war, so konnte noch eine Molekel Jodmethyl addiert und so das Protopinmethinjodmethylat $C_{21}H_{21}NO_5 \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagdown \\ J \end{smallmatrix}$ erhalten werden. Dieses spaltet sich beim Kochen mit methylalkoholischem Natron in Trimethylamin und in einen stickstofffreien Körper, der vorläufig in krystallisierter Form noch nicht erhalten werden konnte. Die Methylierung gelang auch mit Dimethylsulfat, wobei das methylschwefelsaure Methylprotopin

und das methylschwefelsaure Methylprotopinmethin als Zwischenprodukte erhalten wurden.

Durch die Resultate des Hofmann'schen Abbaues wird also das Ergebnis der Methylimidbestimmung bestätigt. Das Stickstoffatom ist tertiär, monozyklisch gebunden und monomethyliert. Ueber das Ringsystem, in dem das Stickstoffatom sitzt, kann wohl auch keine Frage sein. Es ist bis jetzt noch kein Papaveraceen-Alkaloid bekannt, das nicht den Isochinolinring besäße und deshalb ist die Annahme berechtigt, daß auch das „Leitalkaloid“ der Papaveraceen davon keine Ausnahme machen wird. Der Pyridinkern des Isochinolinringes muß hydriert sein, um die Bildung der Methinbase zu ermöglichen.

Die nächste, wichtigste Aufgabe war es, die Funktion der fünf Sauerstoffatome nachzuweisen. Methoxylgruppen konnten nach Zeisel nicht nachgewiesen werden, der Nachweis von Methylenoxydgruppen geschah auf verschiedene Weise. Beim Erhitzen von Protopin mit Wasser unter Druck war eine Lösung entstanden, die mit Natronlauge keine Fällung mehr gab, also scheinbar Phenolcharakter besaß, und die Reaktionen gab, die den Derivaten der Brenzkatechinreihe, den zweiwertigen Orthophenolen, eigentümlich sind. Diese Reaktionen werden durch die Annahme verständlich, daß sich die beiden Phenolgruppen durch Aufspaltung einer Oxy-methylengruppe gebildet haben.

Einwandfreier konnten Methylenoxydgruppen nach der exakten Probe von G a e b e l¹⁾ durch Trübung der Phloroglucin-Schwefelsäure nachgewiesen werden. Leider fehlt immer noch eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Methylenoxydgruppen, die das Studium von neuen Alkaloiden sehr erleichtern würde. Aus dem starken Ausfall der G a e b e l'schen Prüfung konnte man vielleicht schon auf mehr als eine Methylenoxydgruppe schließen. Ungefähr zur Gewißheit wurde diese Vermutung durch den Vergleich mit dem Alkaloid Kryptopin²⁾. Kryptopin findet sich ebenfalls im Opium in geringer Menge, wird bei der Gewinnung der Alkaloide zusammen mit dem Protopin erhalten, krystallisiert hartnäckig mit diesem zusammen und kann nur schwer von ihm getrennt werden. Nach den pharmakologischen Untersuchungen von H a n s M e y e r³⁾ gehört Kryptopin in die Protopingruppe. Alles dies läßt auf eine nahe chemische Verwandtschaft schließen. Vergleicht

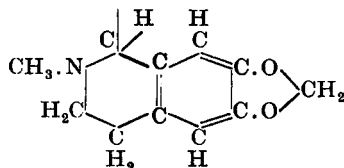
¹⁾ Arch. d. Pharm. 248, 207 (1910).

²⁾ Näheres über Kryptopin siehe im Anhang.

³⁾ Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 29, 438.

man die empirische Zusammensetzung des Protopins $C_{20}H_{19}NO_5$ mit der des Kryptopins $C_{21}H_{23}NO_5$, so findet sich, daß die Formel des letzteren ein Mehr von CH_4 aufweist. Nun haben aber Pictet und Kramers¹⁾ nachgewiesen, daß Kryptopin zwei Methoxygruppen und eine Methylenoxydgruppe enthält. Lieferte nun Kryptopin ähnliche chemische Umsetzungen wie das Protopin, so war der Schluß gerechtfertigt, daß das Mehr von CH_4 im Kryptopin dadurch zustande kommt, daß eine Methylenoxydgruppe des Protopins durch zwei Methoxygruppen ersetzt ist. Schließlich kommt man zu dem Rückschluß, daß im Protopin zwei Methylenoxydgruppen vorhanden sein müssen. In der Tat lieferte nun das Kryptopin analoge Körper wie das Protopin. Es ist wie dieses optisch inaktiv, enthält keine Phenolgruppe und keine alkoholische Hydroxylgruppe. Es soll aber, wie Pictet und Kramers schreiben, von naszierendem Wasserstoff nicht angegriffen werden. Sie haben mit Zinn und Salzsäure kein Reduktionsprodukt erhalten. Eigene Versuche ergaben, daß Kryptopin sich mit Natriumamalgam in saurer Lösung ebenso leicht reduzieren läßt, wie Protopin. Auch andere Reaktionen des Protopins, die unten näher erörtert werden, gab Kryptopin. Beim Erwärmen mit Benzoylchlorid wurde es gelbrot; wurde dieser Versuch mit dem neu dargestellten Hydrokryptopin angestellt, so blieb die Lösung farblos, es schied sich aber das Chlorid einer quartären Base aus, das mit Aether nicht ausgeschüttelt werden, mit Chlorammon aber ausgesalzen und aus Wasser umkrystallisiert werden konnte. Diese Tatsachen genügten, um die chemische Uebereinstimmung des Protopins und Kryptopins — abgesehen von den Methoxygruppen — zu beweisen und daraus den Schluß über das Vorhandensein von zwei Methylenoxydgruppen in der Molekel des Protopins gerechtfertigt erscheinen zu lassen.

Dieser Vergleich mit dem Alkaloid Kryptopin, durch den die Funktion von vier Sauerstoffatomen aufgeklärt wurde, bedeutete in der Erkenntnis des Aufbaues des Protopins einen wesentlichen Schritt voran. Die bis jetzt ausgeführten Resultate lassen schon folgendes als feststehend ansehen: das Protopin wird in einem

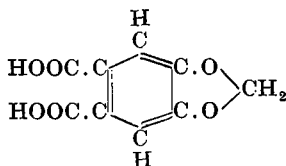


¹⁾ Berichte 43, 1329 (1910).

seiner Teile vollständig dem Hydrastin gleichen. Es besitzt einen im Pyridinkern hydrierten Isochinolinring, der am Stickstoff eine Methylgruppe und eine Oxymethylengruppe als Seitenkette enthält. Die Stellung dieser Seitenkette muß noch bewiesen werden.

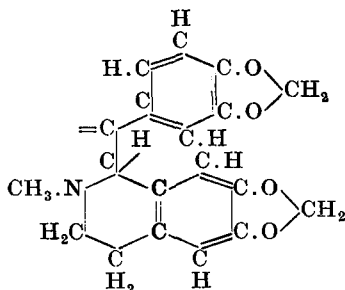
Dadurch wären 11 Kohlenstoffatome vom Protopin in ihrer Stellung schon bekannt, und es bleibt noch die Funktion von neun Kohlenstoffatomen aufzuklären. In Analogie zu allen anderen Opiumalkaloiden läßt sich nun annehmen, daß sich auch im Protopin ein — wie ich ihn zum Unterschied zu dem Benzolkern, der im Isochinolinring sitzt, nennen möchte — freier Benzolring befindet. Dieser Ring enthält die zweite Methylenoxydgruppe und ist durch ein Brückenkohlenstoffatom mit dem Isochinolinring verbunden, wie es ja in den einfachsten Fällen, zum Beispiel beim Papaverin und Laudanosin der Fall ist. Doch mußte noch untersucht werden, ob nicht außerdem eine zweite Bindung vom Benzolring zum Isochinolinring hinübergeht. Eine Bindung vom Benzolring zum Stickstoff, wie ihn das Corydalin und die Berberingruppe aufweist, ist nicht möglich, da das Stickstoffatom schon seine drei Valenzen abgesättigt hat. Es könnte aber noch ein Phenanthrenderivat, wie bei der Morphingruppe, vorliegen. Durch Oxydation sollte hierüber Aufklärung geschafft werden.

Oxydationsversuche, die beim Papaverin, Narkotin und Hydrastin so gute Erfolge gegeben hatten, so daß man die Molekel in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Teil zerlegt bekam, führten beim Protopin selbst zu keinem Ziel. Kaliumpermanganat in neutraler Lösung wirkte überhaupt nicht ein, und Salpetersäure verbrannte das Alkaloid bis zu Oxalsäure. Andere Versuche, den stickstofffreien Körper oder die tertiäre Anhydrobase zu oxydieren, scheiterten in der Hauptsache an der schlechten Ausbeute, die bei dem kostbaren Ausgangsmaterial natürlich die Versuche nicht fortsetzen ließ. Ein Erfolg aber wurde endlich errungen bei der Oxydation des Protopinmethins. Hier war ja der Pyridinkern des Isochinolinringes schon gesprengt, und man konnte hoffen, daß die beiden Seitenketten des Benzolkerns zur Karboxylgruppe oxydiert würden. Neben einem basischen Körper, der noch nicht in analysenreiner Form gewonnen werden konnte, wurde ein Säuregemisch erhalten, jedenfalls deuten die Baryumbestimmung und die schlechte Krystallisationsfähigkeit auf mehrere Säuren. Durch fraktionierte Fällung der Baryumsalze konnte aus der Mutterlauge eine Säure in feinen Nadelchen herausgearbeitet werden, die sich schließlich als H y d r a s t s ä u r e herausstellte:



Die Hydrastsäure kann sich wohl nur aus dem Isochinolinring gebildet haben. Es ist damit erstens die Stellung der Methylenoxydgruppe im Isochinolinring bewiesen, eine Stellung, die auch den anderen Papaveraceen-Alkaloiden für ihre Seitenketten zuerteilt worden ist. Andererseits ist dadurch festgestellt, daß kein Phenanthrenkern vorliegt, denn dieser hätte sich nicht so spalten können, daß zur Entstehung von Hydrastsäure Anlaß gegeben wäre.

Die Bildung der Hydrastsäure beweist also, daß der Benzolring sich mit dem Isochinolinring nur durch ein Kohlenstoffatom verknüpft hat. Das Formelbild des Protopins hätte nach dem Gesagten also folgendes Skelett:



In dem freien Benzolring ist dabei die Stellung der Methylenoxydgruppe vorläufig so angenommen worden, wie sie den meisten anderen Opiumalkaloiden entspricht. An der Formel des Protopins $C_{20}H_{19}NO_5$ fehlt somit noch der Nachweis eines Sauerstoffatoms, eines Kohlenstoffatoms und zweier Wasserstoffatome.

Am wichtigsten schien es vor allem, die Funktion des fünften Sauerstoffatoms aufzuklären. Da das Protopin in Natronlauge nicht löslich ist, und seine Lösungen durch Eisenchlorid auch nicht gefärbt werden, so ist eine Phenolgruppe im Protopin nicht anzunehmen. Durch Acetylierungsversuche konnte keine alkoholische Hydroxylgruppe festgestellt werden.

Bei dem Versuche, eine Ketogruppe nachzuweisen, bildet sich weder ein Oxim, noch ein Hydrazon, noch ein Semikarbazon. Man kann nach meiner Meinung trotz aller dieser negativen Erfolge

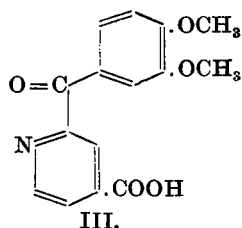
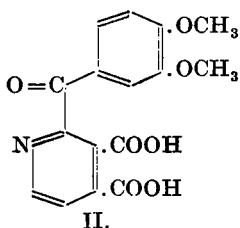
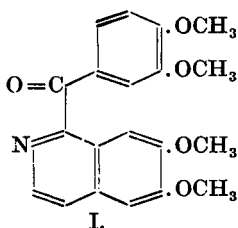
von vornherein noch nicht von der Abwesenheit einer Ketogruppe reden. Um die Gründe anführen zu können, warum sich eine Karbonylgruppe nicht hat nachweisen lassen, mag hier schon vorweg genommen werden, daß durch die Umsetzungen, die das Reduktionsprodukt zeigte, indirekt eine Ketogruppe im Protopin bewiesen worden ist.

Es mußte sich also zuerst um die Frage handeln, in welcher Stellung diese Gruppe anzunehmen war. Daß sie sich im Benzolkern des Isochinolinringes befindet, ist, abgesehen von anderen Gründen, nicht möglich, da sich aus diesem Teile Hydrastsäure gebildet hatte. Sollte die Karbonylgruppe sich im Pyridinkern des Isochinolinringes befinden, so müßte sie dort eine Methylengruppe ersetzt haben und in Nachbarschaft zu einer zweiten Methylengruppe stehen. Nun läßt sich aber eine Atomgruppierung $\text{—CO.CH}_2\text{—}$ leicht durch Nitrosierung nachweisen. Unter anderen haben von Miller und Rohde¹⁾ diese Reaktion zur Aufklärung der Konstitution des Cinchonins und Cinchotoxins benutzen können, ebenso Willstätter²⁾ bei seinen Studien über Ketone der Tropicgruppe. Bei der Einwirkung von Amylnitrit und Natriumäthylat auf Protopin bei verschiedenen Temperaturen konnte das Alkaloid unverändert zurückgewonnen werden. Wurde in eine wässrige Protopinlösung salpetrige Säure eingeleitet, so trübte sich die Lösung bald gelatinös und setzte schließlich einen weißen Niederschlag ab, der unerwarteterweise aus Protopinnitrat bestand. Da das Nitrat verhältnismäßig sehr schwer löslich in Wasser ist und kleine Mengen Salpetersäure sich aus den Stickoxydgasen bilden, so konnte durch Störung des Gleichgewichts fast alles Protopin als Nitrat ausfallen. Jedenfalls aber ist bewiesen, daß eine Ketogruppe mit ein oder zwei Methylengruppen in direkter Nachbarschaft nicht vorhanden ist, sie sich also auch nicht im Pyridinkern vorfinden kann. Daß sie sich im freien Benzolring befindet, wird man aus Analogie zu allen anderen Opiumalkaloiden kaum annehmen können. Es bleibt also der Karbonylgruppe nur das eine Kohlenstoffatom, das die Brücke zwischen den beiden Ringsystemen bildet. Die Umwandlung des Reduktionsproduktes in die quartäre Base, die bald zu besprechen sein wird, scheint besonders diese Stellung in der Nähe des Stickstoffatoms zu fordern. Auch aus den Beziehungen zu anderen verwandten Alkaloiden ist diese Stellung am wahrscheinlichsten, und zwar aus

¹⁾ Berichte 33, 3214 (1900).

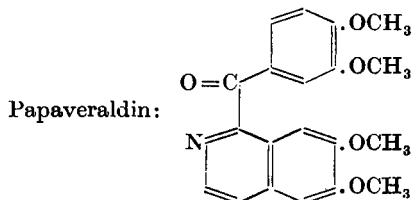
²⁾ Berichte 30, 2679 (1897).

folgendem Grunde: Wie aus der beigegebenen Tabelle zu ersehen ist, bildet beim Papaverin und Laudanosin eine CH_2 -Gruppe die Brücke, beim Narkotin und Hydrastin dagegen eine Laktongruppe. Bei allen diesen Alkaloiden ist eine Spaltung in den stickstoffhaltigen und stickstofffreien Teil verhältnismäßig leicht gelungen, während Protopin denselben Eingriffen einen energischen Widerstand entgegengesetzt hat. Umgekehrt ist aber bei allen den Papaverinderivaten, die, wie es für das Protopin angenommen wird, eine Ketogruppe als Brücke besitzen, also beim Papaveraldin (I), der Papaverinsäure (II) und der Pyropapaverinsäure (III) eine



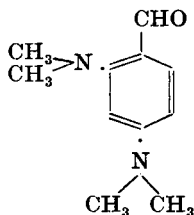
Spaltung bis jetzt nur mit Hilfe der Kalischmelze erreicht worden. Bei der Kalischmelze des Protopins spalten sich scheinbar die Methylenoxydgruppen auf und bilden sich Phenole, die noch nicht weiter untersucht wurden.

Aus der so festgelegten Stellung der Karbonylgruppe läßt sich nun vielleicht auch ersehen, warum sich diese Gruppe bis jetzt nicht hat nachweisen lassen. Im allgemeinen ist es ja hinlänglich bekannt, wie gerade aromatische Ketone dem Nachweis zum Teil einen großen Widerstand entgegensetzen. Hinderungen sterischer Art können hier die Veranlassung sein, von denen vielleicht eine beim Protopin zutreffen kann. So wirken orthoständige Methylgruppen hindernd auf die Bildung der Oxime und Hydrazone¹⁾. Da beim Protopin die Karbonylgruppe die Brücke zwischen den beiden Ringsystemen bildet, so steht in ihrer unmittelbaren Nähe eine Methylgruppe am Stickstoff und eine andere Methylgruppe



¹⁾ B a u m, Berichte 28, 3207 (1895).

möchte ich noch im freien Benzolring annehmen, worauf später noch hingewiesen wird. Die Annahme, daß die beiden Methylgruppen eine sterische Hinderung bedingen könnten, ist um so wahrscheinlicher, als das sonst ähnlich konstituierte Papaveraldin, bei dem die beiden Methylgruppen im Vergleich zum Protopin fehlen, fähig ist, eine Phenylhydrazin- und eine Hydroxylaminverbindung einzugehen. Vielleicht könnte man dazu anführen, daß sogar im Tetramethyldiaminobenzaldehyd¹⁾ die Ketogruppe weder durch Oxim- noch durch Hydrazonbildung nachzuweisen ist.



Schließlich ist es ja bekannt, daß zur Bildung von Ketoximen oft 8—10 Stunden auf 160—180° erhitzt werden muß, oder daß man bei Zimmertemperatur wochenlang auf die Beendigung der Umsetzung warten kann, ebenso wie bei den Semikarbazonen die Dauer der Reaktion zwischen einigen Minuten und vier bis fünf Tagen, ja bis zu mehreren Wochen schwankt. Mannich²⁾ berichtet über einen Fall, wo weder ein Oxim, noch ein Semikarbazon darstellbar war, aber eine Amidoguanidinverbindung erhalten wurde. Protopin reagierte jedoch auch mit Amidoguanidinchlorhydrat nicht. Wenn man nach dem Gesagten nicht von der Abwesenheit der Ketogruppe sprechen kann, so sollen nochmals die Versuche wiederholt werden, um durch Modifizierung der Methoden vielleicht zu einem günstigen Resultat zu gelangen. Denn die Untersuchung des Reduktionsproduktes des Protopins, auf dessen Beschreibung jetzt einzugehen sein wird, hat Resultate ergeben, die für das Protopin eine Ketogruppe verlangen.

Die Reduktion des Protopins wurde mit Palladiumhydrosol und Wasserstoff nach P a a l versucht, ohne zu einem Resultat zu gelangen. Weder Erhöhung des Druckes, der Temperatur und starkes andauerndes Schütteln veränderten das Protopin, während andere Alkaloide, wie Morphin und Berberin, nach gleicher Methode behandelt, leicht hydriert wurden. Eine Reduktion mit Zink und Salzsäure lieferte nur geringe Mengen Hydroprotopin, dafür aber

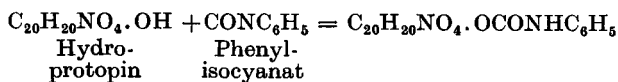
¹⁾ Sachs und Appenzeller, Berichte 41, 99 (1908).

²⁾ Berichte 40, 158 (1907).

10% eines Chlorides einer quartären Base, die mit Benzoylchlorid später direkt aus dem Hydroprotopin dargestellt werden konnte. Fast quantitativ verlief die Reduktion aber durch Einwirkung von Natriumamalgam in saurer Lösung. Die erhaltenen Krystalle entsprachen der Formel $C_{20}H_{21}NO_5$, hatten also bei der Reduktion zwei Wasserstoffatome aufgenommen. Als dieses, Hydroprotopin genannte, Reduktionsprodukt auf Hydroxylgruppen geprüft werden sollte, ergaben sich ganz unerwartete Resultate. Erhitzt man reines Protopin mit Benzoylchlorid, so färbt sich die Lösung intensiv gelbrot, erhitzt man dagegen Hydroprotopin ebenfalls mit Benzoylchlorid, so bleibt die Lösung farblos, und es entsteht das Chlorid einer quartären Base, gemischt mit einem Körper, der noch den Benzoylrest addiert enthält. Dieses Additionsprodukt läßt sich nicht trennen von dem anderen Körper, es läßt sich aber durch Erhitzen mit Salzsäure der Benzoylrest ganz abspalten, wobei dann das reine Chlorid einer quartären Base entsteht.

In der elementaren Zusammensetzung unterschied sich diese quartäre Base vom Hydroprotopin durch einen Mindergehalt von H_2O . Da sich Hydroprotopin mit Essigsäureanhydrid ebenfalls zu einem Additionsprodukt vereinigte, das auch zum Teil sofort unter Wasseraustritt quartäre Natur annahm, so lag die Wahrscheinlichkeit nahe, daß im Hydroprotopin eine Hydroxylgruppe vorhanden war, die zuerst benzoiliert oder acetyliert wurde, wobei sich aber bald unter Aufnahme von einer Molekel Wasser aus dem Komplex des Hydroprotopins Benzoesäure oder Essigsäure wieder abspaltete. Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe wurde zur Gewißheit dadurch, daß auch Phenylisocyanat sehr lebhaft mit Hydroprotopin reagierte, was ohne Hydroxylgruppe schlecht zu erklären wäre. Da bei dieser Reaktion sich ebenfalls eine Molekel Wasser abspaltet, so bildet sich nebenbei Kohlensäure und Carbanilid. Um aus dem Reaktionsgemisch den basischen Körper vom Diphenylharnstoff zu trennen, wurde mit Salzsäure warm ausgezogen; dabei spaltet sich aber das gebildete Urethan schon und es entsteht das Chlorid derselben quartären Base, die auch bei der Einwirkung von Benzoylchlorid erhalten war und die sich übrigens auch zum Teil beim längeren Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure bildete.

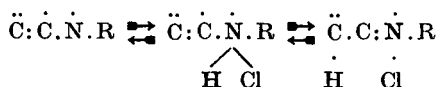
Die Reaktion des Hydroprotopins mit Phenylisocyanat kann man sich durch folgende Gleichungen veranschaulichen:



Zuerst wird sich Benzoylchlorid unter Austritt von HCl an die Hydroxylgruppe addieren. Die dabei freiwerdende Salzsäure tritt natürlich an den Stickstoff und bildet so das Chlorid eines benzoylierten Hydroprotopins (Formel I). Dieses Additionsprodukt scheint aber nicht beständig zu sein, denn der Benzoylrest spaltet sich zum Teil sofort wieder ab. Beim Verseifen des rohen Additionsproduktes wurde höchstens ein Drittel der theoretisch berechneten Benzoesäure zurückgewonnen. Der Benzoylrest tritt voraussichtlich mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms als Benzoesäure aus (II). Die dabei freiwerdenden Valenzen bilden nun keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen, sondern diese geht vom Kohlenstoff zum Stickstoff und ein Wasserstoffatom wandert an den Brückenkohlenstoff, der damit eine Methylengruppe bildet. Es entsteht so ein Chlorid einer quartären Base (III).

Durch Einwirkung von Natronlauge wird das Chlorid der quartären Base nicht in die Ammoniumbase verwandelt, aber beim Kochen mit alkoholischem Kali spaltet sich eine Molekel Salzsäure ab, und die doppelte Bindung wandert zwischen die beiden Kohlenstoffatome, wodurch das Stickstoffatom wieder tertiär wird (IV).

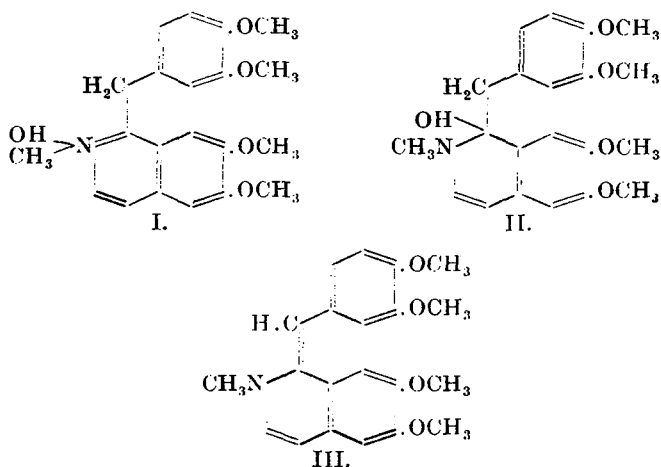
Die Formel II zeigt, daß beim Abspalten des Benzoylrestes das Chlorid der tertiären Anhydrobase eigentlich als Zwischenprodukt auftreten könnte, aber dadurch, daß sich die Doppelbindung nach dem Stickstoff hin orientiert, wird die Base quartär. Immerhin lag nach Aufstellung der Formeln der Gedanke nahe, ob die tertiäre Base sich wieder zurück in die quartäre würde verwandeln lassen. Zuerst bildet sich mit einer Säure allerdings das Salz der tertiären Base, aber beim längeren Erwärmen, z. B. mit Salzsäure, bildet sich das Chlorid der quartären Base zurück nach folgendem Schema:



Decker und Klausen¹⁾ drücken dies so aus: „Die doppelte Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen und die additiven Valenzen des nur dreifach gebundenen Stickstoffs bilden ein konjugiertes System von Restvalenzen.“ Ueberhaupt hat die ganze Umwandlung der quartären Base in die tertiäre und umgekehrt gewisse Ähnlichkeit mit den von den erwähnten Autoren studierten Papaveriniumbasen, wenn auch beim Hydroprotopin durch die

¹⁾ Berichte 37, 520 (1904).

Hydroxylgruppe die erste Phase der Reaktion anders verläuft. Bei diesen Papaveriniumbasen wandelt sich die Ammoniumbase (I) über die Carbinolbase (II) in das N-Methylisopapaverin (III):

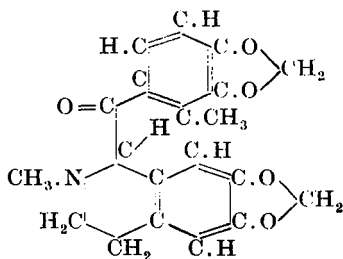


Daß in der tertiären Anhydrobase der Stickstoff sich in seinen Bindungen gegenüber dem Protopin nicht verändert hatte, konnte durch den Hofmann'schen Abbau dieser Base bewiesen werden, das daraus dargestellte Jodmethylat lieferte eine in schönen, derben Nadeln krystallisierende Methinbase C₂₁H₂₁NO₄, diese wieder lieferte ein Jodmethylat, das sich aber beim Kochen mit Natronlauge fast gar nicht spalten ließ. Dagegen konnte die mit Dimethylsulfat methylierte Methinbase unter Aminbasenentwicklung in eine stickstofffreie Substanz gespalten werden.

Nachdem das fünfte Sauerstoffatom seine Stellung im Aufbau des Protopins gefunden hatte, fehlte von der Bruttoformel nur noch ein Kohlenstoffatom und zwei Wasserstoffatome. Von diesen Atomen kann man bis jetzt nur aussagen, daß sie sich nicht im Isochinolinkern befinden, deshalb also wohl im freien Benzolring stehen werden. Aus Analogie zu anderen verwandten Alkaloiden sollen sie vorläufig als Methylgruppe an den Benzolring angefügt werden. Diese Methylgruppe als Seitenkette ist natürlich noch ganz hypothetisch, ihre Annahme ist nicht ganz von der Hand zu weisen, weil Corydalin z. B. in seiner Seitenkette eine Methylgruppe enthält. Sie wird sich beweisen lassen, wenn es gelingt, aus dem freien Benzolring bei der Oxydation eine Säure zu erhalten. Für die Stellung dieser Methylgruppe wird das Kohlenstoffatom

angenommen, das sich zwischen der „Brücke“ und der Methylenoxydgruppe befindet, weil dieses Kohlenstoffatom für eine Seitenkette bevorzugt zu sein scheint. Hier steht die Laktongruppe beim Narkotin und Hydrastin, hier die Karboxylgruppe beim Narcein, von hier geht die Bindung zum Stickstoff bei den Berberinalkaloiden und hier entsteht der Phenanthrenkern der Morphingruppe.

Wenn auch die Arbeiten über die chemische Konstitution des Protopins noch nicht so viel Ergebnisse gezeigt haben, daß man eine in allen Teilen festgelegte Formel für Protopin aufstellen könnte, so sind doch immerhin so viel Resultate vorhanden, daß man sich ein Bild von der Konstitution wird vorläufig entwerfen können. Dieses Formelbild, dessen Entwicklung in seinen einzelnen Stadien hat verfolgt werden können, soll — allerdings mit allem Vorbehalt — nochmals vollständig aufgeführt werden:



In diesem Formelbild bedarf noch eine Tatsache ihrer Erläuterung. Es befindet sich in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe im Isochinolinring ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und Protopin ist inaktiv. Bei dieser Sachlage wird man zuerst gewillt sein anzunehmen, daß es sich beim Protopin um Racemie handelt. Bei der Darstellung des Alkaloides durch wochenlanges Erwärmen mit Alkohol, lag immerhin die Gefahr nahe, daß das Protopin in der Pflanze a priori vielleicht gar nicht in racemischer Form vorliegt, sondern sich erst bei diesem langen Erhitzen racemisiert. Um dies nachzuweisen, wurde in einem Falle aus dem getrockneten Wurzelpulver das Alkaloid durch Perkolation, also auf kaltem Wege dargestellt, aber auch hierbei konnte in keinem Falle eine optische Aktivität bemerkt werden.

Es wird wohl auch aussichtslos sein, eine Spaltung des Protopins in seine optischen Komponenten versuchen zu wollen. Denn es ist kaum anzunehmen, daß das Protopin allein in der angegebenen Formel reagieren kann, sondern wahrscheinlich, daß die Ketoform sich in die Enolform umwandeln wird. Mit der Möglichkeit dieser

tautomerer Umlagerung scheint das ganze Formelbild erst recht verständlich, und verschiedene Reaktionen des Protopins lassen sich vorläufig nur auf die Bildung einer Enolform zurückführen, so vor allem die Bildung des gelbgefärbten Körpers quartärer Natur, der sich beim Erhitzen von Protopin mit Benzoylchlorid bildet. Beim längeren Erwärmen von Protopin mit Dimethylsulfat entsteht eine Flüssigkeit, die stark saure Reaktion zeigt. Auch dieses läßt sich mit einer Karbonylgruppe wohl kaum erklären. Zudem sieht es öfters so aus, als ob Protopin nicht immer aus seinen Lösungen mit Natronlauge sofort ausfällt. Alle diese Reaktionen sind noch nicht genügend geklärt, das weitere Studium des Protopins wird auch hier besonders einzusetzen haben.

Schließlich gehört hierher noch der Unterschied, der zwischen den beiden Krystallformen des Protopins zu herrschen scheint. Die Angaben, die frühere Autoren über die Farbreaktionen des Alkaloids gemacht haben, weichen merkwürdig voneinander ab, wie aus der oben gegebenen Zusammenstellung ersichtlich ist (S. 595).

Bei der Nachprüfung dieser Unterschiede konnte nun zum ersten Mal festgestellt werden, daß die monoklinen Prismen des Protopins und die Warzen ganz verschiedene, wohl auseinander zu haltende Färbungen gaben.

Die *Prismen* färbten sich durch

1. *konzentrierte Schwefelsäure*: gelb, schnell über rein blau in rotviolett, später vom Rande her grün.

2. *Fröhde's Reagens*: vorübergehend gelb-olivfarben, schnell schmutzig violett, über grün in rein blau, später vom Rande her grün.

Die *Warzen* färbten sich durch

1. *konzentrierte Schwefelsäure*: intensiv gelb, über grün, schmutzig rotbraun in reines rotbraun, später vom Rande her grün.

2. *Fröhde's Reagens*: vorübergehend gelb-olivfarben, sehr bald rein violett, später vom Rande her grün.

Am typischsten sind also die Färbungen mit *Fröhde*; abgesehen von den Uebergangsfarben, werden die Prismen rein blau und die Warzen rein violett. Mit sehr wenig Substanz und viel des Reagenses bleiben diese, wie ich sie nennen möchte, typischen Färbungen über eine Viertelstunde bestehen. Trotzdem die Untersuchungen so viele Male immer mit demselben Erfolg ausgeführt wurden, und frisches Reagens verwendet wurde, sollte doch jeder subjektive Fehler ausgeschlossen werden. Wurde genau 1 dg

von beiden Formen abgewogen, und mit je 1 ccm des Färbereagenses vermischt, so traten auch hier bei gleicher Konzentration die beiden typischen Färbungen auf. Es lag nun der Gedanke nahe, da die Prismen ja vorübergehend auch die Violettfärbung zeigten, die die Warzen als Hauptfarbe annahmen, daß diese Violettfärbung vielleicht auf einen, wenn auch kleinen Gehalt an einem fremden Alkaloide, das mit Fröhde violett wird, zurückzuführen sei. Ich möchte dabei an den Fall der Papaverinfärbung erinnern. Als charakteristische Reaktion dieses Alkaloids wurde die tief blauviolette Färbung angesehen, die es mit konzentrierter Schwefelsäure lieferte. Als man gelernt hatte, Papaverin synthetisch darzustellen, gab dieses Produkt die Färbung nicht, und es gelang schließlich Pictet und Kramers¹⁾ aus dem Handelspapaverin durch sorgfältige Reinigung nicht weniger als 4% einer anderen Base, und zwar Kryptopin, das die Violettfärbung mit Schwefelsäure intensiv gab, zu gewinnen. Diese Vermutung auf Protopin angewandt, ließ sich jedoch nicht aufrecht erhalten. Wie das schon früher beobachtet wurde, kann man die beiden Krystallformen ineinander umwandeln. Die Prismen werden am besten aus einer Chloroform-Alkohol-Mischung erhalten, die Warzen bilden sich nach dem Ausschütteln aus dem Aether. Es wurden z. B. Prismen, die mit Fröhde die typische Blaufärbung gaben, in Salzsäure gelöst und alkalisch ausgeäthert. Die so erhaltenen Warzen zeigten Violettfärbung, in Chloroform-Alkohol gelöst, gaben sie wieder Prismen und diese kamen aus Essigäther in beiden Formen heraus, die jede ihre typische Reaktion zeigte. Wurden die beiden Formen fein pulverisiert, längere Zeit im Trockenschrank erwärmt, so änderten sich die Färbungen nicht, also kann ein Einschluß von Lösungsmitteln die Verschiedenheit auch nicht bedingen. Da sowohl die Krystalle als auch die Warzen den gleichen Schmelzpunkt 207° auch beim Mischen zeigen und die Elementaranalyse denselben Wert liefert, kann die chemische Zusammensetzung nicht verschieden sein, wohl aber die Struktur. Wenn nämlich beide Formen auf dem Platinblech bis gerade zum Schmelzen erhitzt werden, so zeigen nach dem Erstarren die früheren Prismen ihre Blaufärbung, die Warzen haben aber ihre dauernde Violettfärbung verloren und zeigen nun die typische Färbung der Prismen. Es sieht also so aus, als ob nach der Krystallisation aus Lösungen Protopin in zwei verschiedenen Formen existiert, während aus dem Schmelzfluß nur eine Form auskrystallisiert.

¹⁾ Berichte 43, 1329 (1910).

C. Experimentelles.

I. Darstellung und Reinigung des Protopins.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung des Alkaloids diente ausschließlich *Dicentra spectabilis*, zuerst aus Kulturen, die Herr Professor G a d a m e r sich hatte anlegen lassen, später wurde die Droge von der Firma H a g e & S c h m i d t in Erfurt und von einer hiesigen Gärtnerei geliefert.

Dicentra spectabilis, vielfach auch *Diclytra spectabilis*¹⁾ genannt, ist ein aus China und Japan stammender, jetzt in Deutschland allgemein angepflanzter und beliebter Zierstrauch. Er wird etwas über $\frac{1}{2}$ m hoch und seine Blüten stehen in einseitwendigen, nickenden Trauben. Die Blüten sind zweifarbig und erinnern in ihrer Gestalt an Herzen, weshalb der Strauch den deutschen Namen Herzblume führt.

Um zunächst einen Ueberblick zu haben, in welchem Teil der Pflanze und zu welcher Jahreszeit sich die größte Menge Alkaloid vorfände, wurde erstens eine im Oktober ausgegrabene Wurzel, zweitens etwas nach der Blütezeit gesammeltes Kraut, drittens etwas während der Blütezeit gesammeltes Kraut untersucht. Die gut pulverisierten Drogen wurden mit 96%igem Alkohol im Dampfbade so oft heiß extrahiert, bis die Flüssigkeit farblos war. Die vereinigten Flüssigkeiten wurden eingeeengt, um den Alkohol zu vertreiben, filtriert, Aether zugesetzt und nach dem Alkalisieren mit Aether ausgeschüttelt. Bei den drei Versuchen bildeten sich nach dem Abdunsten des Aethers die typischen warzenförmigen Krystalle des Protopins neben etwas harzigem Rückstand. Das Alkaloid war also in der ganzen Pflanze verteilt, doch war die Ausbeute aus der Wurzel entschieden eine bessere. Bei der Verarbeitung der Wurzel setzten sich beim Abkühlen der alkoholischen Lösung größere Krystalle ab, sie gaben keine Alkaloidreaktion, entwickelten beim Verbrennen Karamelgeruch, reduzierten Fehling'sche Lösung nicht, taten dies aber nach Invertierung mit Schwefelsäure und wurden nach dem Umkrystallisieren durch das spezifische Drehungsvermögen als Rohrzucker erkannt.

Die aus Erfurt gelieferten Wurzelknollen hatten schon zahlreiche Keime angesetzt, die getrennt extrahiert wurden. 300 g getrocknete Keime ergaben 2,4 g Rohalkaloide, also 0,65%. Auch diese bestanden in der Hauptsache aus Protopin.

¹⁾ Der seit de C a n d o l l e gebräuchliche Name *Diclytra* ist auf einen Druckfehler für *Dicentra* zurückzuführen; siehe dazu P f e i f f e r, Bot. Zeit. 1857, 1641.

In der Folge wurden nur noch die Wurzeln als Ausgangsmaterial benutzt. Nachdem sie naß von Erde gereinigt waren, wurden sie grob zerschnitten und getrocknet. Der trockene, grob gepulverte Rückstand betrug etwa 22—24% der feuchten Droge. Im Extraktionsapparat wurde das Pulver, das vorher gut mit Alkohol durchfeuchtet war, mit Alkoholdämpfen etwa 10—14 Tage extrahiert. Das auf diese Weise erhaltene dickflüssige Extrakt wurde im Dampftopf mit viel Wasser, das mit Schwefelsäure angesäuert war, erwärmt, um die letzten Spuren von Alkohol zu entfernen. Nach dem Erkalten wurde die dunkle, über dem Extrakt stehende wässerige Lösung abfiltriert. Das Extrakt wurde noch vielfach mit saurem Wasser ausgezogen, bis sich beim Ausschütteln kein Alkaloidrückstand mehr zeigte. Zuletzt wurde das Extrakt meist erst in wenig Alkohol gelöst, dazu unter Umrühren das Wasser zugeworfen und das Ganze bis zum Verschwinden des Alkohols erwärmt. Dadurch wurde das Extrakt mehr aufgelockert, und die Alkaloide gingen schneller in Lösung.

Die filtrierten, dunkel gefärbten wässerigen Flüssigkeiten wurden in kleinen Portionen mit Aether durchgeschüttelt und dann Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zugegeben. Das weitere Ausschütteln der so in Freiheit gesetzten Alkaloide muß zuerst mit nicht zu wenig Aether und sehr rasch geschehen. Besonders in den ersten Ausschüttelungen krystallisiert Protopin, weil die Lösung zu konzentriert ist, ziemlich schnell aus. Das einmal ausgeschiedene Protopin ist aber schwer wieder in Lösung zu bringen und schlecht von den Wandungen des Scheidetrichters zu entfernen. Ferner muß man die wässerigen Auszüge des Extraktes ziemlich verdünnt anwenden, was die Arbeit sehr erschwert. Es bilden sich sonst beim Schütteln Emulsionen und der Aether kann nicht schnell genug abgelassen werden. Kommt solch ein Fall vor, so ist es das Beste, man säuert schnell wieder an, wobei sich das Alkaloid, solange es amorph ist, schnell löst; dann kann man die Flüssigkeit verdünnen und wieder alkalisch ausschütteln. Wenn der Aether nichts mehr aufzunehmen schien, wurde weiter mit Chloroform bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt. Die vom Alkaloid befreiten Flüssigkeiten wurden zum Teil auch sauer mit Aether ausgeschüttelt. Es geht dabei eine Säure in den Aether, die aber vorläufig nicht weiter untersucht wurde, weil dies nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehörte.

Die ersten bei dieser Ausschüttelung erhaltenen Aethermengen wurden mehrere Tage ruhig stehen gelassen. Es schied sich dabei Protopin in beiden Formen, in kleinen Prismen und

in Warzen ziemlich bald aus, und zwar war das Alkaloid nach dem Waschen mit Aether so rein, daß es nur einmal umkrystallisiert zu werden brauchte. Die Mutterlaugen hiervon und die anderen Aethermengen wurden durch Abdampfen vom Aether befreit. Dabei scheidet sich Protopin urplötzlich in seiner ganzen Menge als krystallinisches Pulver aus. Das aus Aether- und Chloroformrückständen erhaltene Rohalkaloid betrug meist 1% des trockenen Ausgangsmaterials.

Zur Reinigung wurde es in Chloroform gelöst und etwa das gleiche Volumen Alkohol zugesetzt. Bei richtiger Konzentration in einer mit einem Uhrglas bedeckten Schale scheiden sich hier sehr schöne monokline Krystalle aus. Die warzenförmigen Gebilde wurden immer aus Chloroform-Alkohol in Einzelkrystalle verwandelt. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren wurde so das Protopin in ganz farblosen Krystallen erhalten, die bei 207° schmolzen. Es war nicht schwer, diesen Punkt bald zu erreichen, auch das aus Aether erhaltene Rohalkaloid schmolz schon bei 204—205°.

Die rotbraunen Mutterlaugen aus den Chloroform-Alkohol-Krystallisationen haben nach dem Abdunsten ein festes, dunkles Extrakt ergeben. Dieses enthält noch reichliche Mengen Protopin, das vielleicht durch andere Alkaloide am Krystallisieren verhindert worden ist. Diese Extrakte werden aufgehoben, um später bearbeitet zu werden. Erst wenn die Hauptaufgabe, die Erforschung der chemischen Konstitution des Protopins, erledigt ist, kann an die weniger wichtige Frage, welche anderen Alkaloide in der *Dicentra spectabilis* vorhanden sind, herangegangen werden. Die Aussicht, noch andere Alkaloide nachzuweisen, ist sehr wahrscheinlich, da in den anderen, schon untersuchten *Dicentra*-Arten überall mehrere Alkaloide nachgewiesen sind.

II. Physikalische Eigenschaften der freien Base und ihre Formel.

Die in der Literatur gemachten Angaben über die Eigenschaft der freien Base konnten bestätigt werden. Ueber den Unterschied der monoklinen Prismen gegenüber den Warzen, besonders was die Farbreaktionen anbetrifft, ist schon im theoretischen Teil berichtet worden. Die Prismen werden leicht erhalten bei langsamer Krystallisation aus einer Mischung von Chloroform und Alkohol zu gleichen Teilen, die Warzen entstehen am besten beim Ausschütteln mit Aether und langsamer Verdunstung des Lösungsmittels. Oefters kommen beide Formen aus demselben Lösungsmittel heraus, so bei Essigester. Es soll beim weiteren Studium

des Protopins versucht werden, ob die beiden Formen sich auch bei gewissen chemischen Umsetzungen verschieden verhalten.

Salze des Protopins sind in der Literatur reichlich beschrieben worden; es lag kein Bedürfnis vor, noch neue Salze darzustellen und zu beschreiben.

Die empirische Formel wurde durch Verbrennungen nachkontrolliert und dabei folgende Resultate erhalten:

	0,2104 g lieferten 0,5296 g CO ₂ und 0,1054 g H ₂ O.			
	0,2122 g lieferten 0,5250 g CO ₂ und 0,0985 g H ₂ O.			
	0,1964 g lieferten 0,4894 g CO ₂ und 0,0972 g H ₂ O.			
	Gefunden:			Berechnet für C ₂₀ H ₁₉ NO ₆ = 353,16:
C	68,6	67,5	68,0	68,0%
H	5,6	5,2	5,4	5,4%

III. Nachweis einzelner Atomgruppen.

a) Die Funktion der Sauerstoffatome.

Die empirische Formel des Protopins weist fünf Sauerstoffatome auf. Bis jetzt war nur bekannt, daß keine Methoxylgruppen und mindestens eine Oxymethylengruppe vorhanden waren.

1. Prüfung auf Hydroxylgruppen.

Protopin löst sich nicht in wässrigen Laugen, deshalb war wohl die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe ausgeschlossen. Auch gab Protopin mit Eisenchlorid keinerlei Färbung.

Ebenso war die Gegenwart einer alkoholischen Hydroxylgruppe ausgeschlossen, da die Acetylierungsversuche negativ verliefen:

1 g Protopin wurde mit 10 g Essigsäureanhydrid und 1 g wasserfreiem Natriumacetat eine halbe Stunde auf dem Drahtnetze im Sieden gehalten. Die Lösung färbte sich bald dunkler und war nachher schwarz. Nach dem Erhitzen wurde das Ganze in kaltes Wasser gegossen, wobei sich nichts ausschied. Nach Zerstörung des Anhydrids nahm der Aether einen rotbraunen Stoff auf. Nach dem Abdampfen des Aethers blieb eine dunkle, harzige Substanz, die keine basischen Eigenschaften mehr besaß und aus der sich kein zur weiteren Untersuchung einladendes Produkt gewinnen ließ.

Um eine solche eingreifende Zerstörung der Molekel zu verhindern, wurde derselbe Versuch wiederholt, aber nur auf dem Wasserbad zwei Stunden erhitzt. Dabei wurde Protopin fast gar nicht angegriffen und nahezu quantitativ wiedergewonnen.

2. Prüfung auf Methoxylgruppen.

Die schon von anderen bewiesene Abwesenheit von Methoxylgruppen wurde nochmals nachgeprüft und konnte bestätigt werden. Die Untersuchung wurde mit der Prüfung auf eine Methylimidgruppe nach dem Verfahren von Herzig und Meyer kombiniert. Die vorgelegte Silbernitratlösung wurde nicht im geringsten getrübt.

3. Prüfung auf Methylenoxydgruppen.

G a e b e l¹⁾ hat mit seiner einfachen, von ihm ausgearbeiteten Methode schon im Protopin den Nachweis mindestens einer Methylenoxydgruppe erbracht. Eine Nachprüfung ergab, daß nach dem Auflösen des Alkaloides in der Phloroglucin-Schwefelsäure nach Zusatz von weiterer Schwefelsäure sofort die Lösung rot wurde und ein Niederschlag eintrat, während beim Erhitzen im Wasserbade der Phloroglucidniederschlag sich in dicken Flocken absetzte. Einige Abbauprodukte des Protopins wurden ebenfalls im Laufe der Untersuchung auf Methylenoxydgruppen, und zwar auch mit positivem Erfolg geprüft: das methylschwefelsaure Methylprotopin, das Reduktionsprodukt, die quartäre und tertiäre Anhydrobase.

Auch im Laufe eines anderen Versuches stellte sich die Anwesenheit einer Methylenoxydgruppe als wahrscheinlich heraus. Analog der Spaltung des Narkotins durch Erhitzen mit Wasser auf 140°, wobei sich Opiansäure und Hydrokotarnin bilden, sollte dieselbe Einwirkung beim Protopin versucht werden. 0,3 g Protopin wurden mit der berechneten Menge Zehntel-Normal-Schwefelsäure und 60 ccm Wasser 9 Stunden im Bombenrohr auf 140–160° erhitzt. Es hatte sich reichlich Kohle abgeschieden, die davon abfiltrierte gelbbraune Flüssigkeit gab mit Natronlauge eine dunklere Färbung, aber keine Trübung mehr. Daß das hier vorliegende Phenol zur Reihe des Brenzkatechins, also der zweiwertigen Orthophenole gehörte, zeigten folgende Reaktionen: Eisenchlorid gab eine Grünfärbung, die spektroskopisch der Brenzkatechinreaktion entsprach, auf Zusatz von Natriumbikarbonat wurde die Lösung violettrot. Ammoniummolybdat bewirkte eine rotbraune Fällung²⁾. Diese typischen Brenzkatechinreaktionen deuten auf eine Aufspaltung der Methylenoxydgruppe hin.

Durch den Vergleich mit dem Alkaloid Kryptopin ist es zur Gewißheit geworden, wie es im theoretischen Teil näher beschrieben wurde, daß sich zwei Methylenoxydgruppen im Protopin befinden.

¹⁾ Arch. d. Pharm. 248, 207 (1910).

²⁾ S t a h l, Berichte 25, 1600 (1892).

4. Prüfung auf Karbonylgruppen.

Zum Nachweis einer Ketogruppe wurde zuerst die Oximierung versucht. Hydroxylaminchlorhydrat mit Baryumkarbonat¹⁾, andererseits mit Natriumhydroxyd²⁾ in berechneten Mengen veränderte Protopin nicht. Bei den Versuchen mit Phenylhydrazin wurde das salzsaure Salz mit Protopin und Natriumacetat längere Zeit stehen gelassen, ohne daß eine Veränderung eintrat. Danach wurde dieselbe Mischung mehrere Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, wobei aber nur unverändertes Protopin wiedergefunden wurde. Ebenso erging es, als Protopin mit Phenylhydrazin ohne Lösungsmittel³⁾ auf etwa 200° erhitzt wurde und nachher nach Zugabe von Eisessig noch stehen gelassen wurde. Hier erschwerte den Nachweis das entstandene Acetylphenylhydrazin.

Da auch mit Semicarbacidchlorhydrat und mit Amidoguanidinchlorhydrat keine Einwirkung auf Protopin beobachtet wurde, durch die Resultate der Reduktion aber eine Ketogruppe im Protopin bewiesen worden ist, so müssen die Versuche unter veränderten Bedingungen, vor allem unter längerer Einwirkung wiederholt werden.

Zum indirekten Nachweis einer Karbonylgruppe, die in Nachbarschaft zu einer Methylengruppe steht, also einer Atomgruppierung $\text{—CO.CH}_2\text{—}$, wurde Protopin mit salpetriger Säure behandelt. Zuerst wurde eine Lösung von Protopin in absolutem Alkohol mit Natriumäthylat und Amylnitrit versetzt, doch fand weder in der Kälte, noch in der Wärme eine Umsetzung statt. Dann wurde Protopin in der berechneten Menge Salzsäure gelöst und in diese Lösung salpetrige Säure, die aus arseniger Säure und Salpetersäure (D 1,4) entwickelt war, eingeleitet⁴⁾. Beim Abkühlen mit Eis war keine Einwirkung zu bemerken, wurde aber etwas angewärmt, so trat unter Aufschäumen eine gelatinöse Abscheidung ein, die sich als weißlicher Niederschlag zu Boden setzte. Nach dem Umkrystallisieren wurden weißliche Knöpfchen erhalten, die sich schließlich als Protopinnitrat herausstellten.

0,2040 g lieferten 12,20 ccn N ($t = 21,0^\circ$, $b = 750,9$ mm).

Gefunden:	Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_5 \cdot \text{HNO}_3$:
N 6,7	6,7%

¹⁾ Schmidt und Söll, Berichte 40, 2455 (1907).

²⁾ Auwers, Berichte 22, 604 (1889).

³⁾ Ciamician und Silber, Berichte 24, 2977 (1891).

⁴⁾ Wieland und Kappelmeyer, Annalen 382, 316 (1911).

Kleine Mengen Salpetersäure werden sich immer aus den Stickoxyden mit Wasser bilden. Da das Nitrat sehr schwer löslich ist, fiel es aus, und es konnten sich immer neue Mengen umsetzen.

Eine Nitrosierung wurde auch nicht erreicht durch Einleiten von salpetriger Säure in eine Lösung von Protopin in Eisessig, der mit Salzsäure gesättigt war.

b) Nachweise einer Methylgruppe am Stickstoff.

Die tertiäre Natur des im Protopin enthaltenen Stickstoffs war schon von Hopfgartner dadurch bewiesen worden, daß er aus Protopin durch Anlagerung einer Jodmethylgruppe das quartäre Protopinjodmethylat erhielt.

Um weiter in das Wesen des Stickstoffs einzudringen, prüfte ich zunächst, ob Protopin am Stickstoff methyliert sei. Zu diesem Zwecke bediente ich mich der quantitativen Bestimmung der Methylimidgruppe nach Herzig und Meyer¹⁾.

0,2286 g lieferten 0,1924 g AgJ = 5,4% CH₃.

0,2344 g lieferten 0,1656 g AgJ = 4,5% CH₃.

Berechnet für ein CH₃ = 4,3% CH₃.

Es war also dadurch festgestellt, daß sich eine Methylgruppe am Stickstoff befand.

IV. Reduktion des Protopins.

a) Mit Zink und Salzsäure.

Gaebel hat bei der Untersuchung des Corycavins, das dem Protopin wahrscheinlich sehr nahe steht, durch tagelange Behandlung mit Zinkstaub und Salzsäure zwei neue Körper erhalten, eine tertiäre und eine quartäre Base. Eine ähnliche Spaltung des Kohlenstoffgerüsts, wie sie bekanntlich am Narkotin durch Einwirkung von reduzierenden Agentien sich vollzieht, war jedoch nicht eingetreten. Da es bei meinem kostbaren Ausgangsmaterial geraten schien, zuerst nur betretene Wege zu wandeln, so wurde auch beim Protopin, trotzdem eine Spaltung nicht zu erhoffen war, die Reduktion mit Zink und Salzsäure probiert.

Protopin wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und in einem langen Reagenzglas, das im siedenden Wasserbad stand, ungefähr 10 Arbeitstage erhitzt. Allmählich wurden kleine Mengen Zinkstaub, und wenn nötig, etwas Salzsäure zugefügt, so daß immer eine schwache Wasserstoffentwicklung stattfand. War die Lösung

¹⁾ Meyer, Analyse und Konstitutionsbestimmung organischer Verbindungen, 2. Aufl., S. 834.

dabei reichlich verdünnt, so schied sich während des ganzen Reduktionsprozesses nichts aus, war die Konzentration etwas größer, so bildete sich am Boden ein weißer Niederschlag, vermutlich eines Zinkdoppelsalzes. Nach Beendigung der Reduktion wurde die klare Flüssigkeit abgegossen, alkalisch gemacht, ausgeäthert und dabei reichliche Mengen Protopin zurückgewonnen. Andererseits wurde das Zinkdoppelsalz in warmem Wasser gelöst oder, wenn sich nichts ausgeschieden hatte, die ganze Lösung alkalisch gemacht, wobei sich die Flüssigkeit violett färbte und etliche tief blauviolette Flocken sich bildeten. Die Farbe änderte sich beim Stehen in Rot, schließlich in Gelb. Beim Abdunsten der Aetherausüttelung blieb ein weißer Rückstand, der aus verdünntem Alkohol in einer halbkugelförmigen Schale umkrystallisiert wurde. Dabei schied sich unverändertes Protopin, weil es schwerer löslich war, an den oberen Wandungen aus, während sich in der Mitte der Schale, also am letzten, wenig anders aussehende Krystalle bildeten. Die Ausbeute davon war aber so verschwindend gering, daß ihre elementare Zusammensetzung nicht zu ermitteln war, der Schmelzpunkt lag bei etwa 147°.

Ebenso wie bei Corycavin war auch hier noch eine quartäre Base entstanden, die aus der alkalischen Lösung mit Aether nicht ausgeschüttelt werden konnte.

Da das Jodid schwer löslich war, wurde die Lösung von Aether befreit, mit Eisessig schwach sauer gemacht und mit Jodkaliumlösung gefällt. Dieses Jodid der quartären Base bildete sich in einer Ausbeute von etwa nur 10% des angewandten Protopins. Seine Darstellung schien daher auf diesem Wege nicht ratsam. Durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Hydroprotopin (s. S. 625) wurde später eine quartäre Base erhalten, die sich als identisch mit der durch Zink und Salzsäure gebildeten herausstellte. Es wird sich also auch hier zuerst das Reduktionsprodukt bilden, das sich dann durch Wasserabspaltung zu einem Salz der quartären Base umformt.

b) Mit Palladiumhydrosol.

Im Hinblick auf die Erfolge, die P a l l bei seinen Reduktionen mittels Palladiumhydrosol als Katalysator erhalten hatte, schien es verlockend, diese einfache Methode auch auf Alkaloide anzuwenden, zumal man es in der Hand hatte, stufenweise zu hydrieren oder aus dem verbrauchten Gasvolumen die in Reaktion getretenen Wasserstoffatome leicht berechnen konnte. Auch konnte die Reduktion in vollständig neutraler Lösung durchgeführt werden. Meine Versuche, Protopin auf diese Weise zu reduzieren, liegen

schon mehrere Jahre zurück. Es waren damals die Arbeiten von Oldenberg¹⁾, sowie von Skita und Frank²⁾ noch nicht erschienen.

Nach der Vorschrift von P a a l³⁾ wurde zuerst das protalbinsaure Natrium dargestellt, das nach dem Trocknen ein gelblichweißes Pulver bildete. Mit diesem wurde dann nach P a a l und A m b e r g e⁴⁾ aus einer Palladiumchlorürlösung mittels Hydrazinsulfat Palladiumhydrosol erhalten. Beim ersten Male wurde diese Lösung bei 60—70° eingengt und im Vakuumexsikkator getrocknet. Es resultierten spröde, glänzende, schwarze Lamellen, die sich ohne weiteres nicht in Wasser lösten, dagegen aber, wenn die Substanz mit wenig Wasser angerieben und allmählich verdünnt wurde. Die schwarze Lösung hatte auch nach zwei Jahren keinen Bodensatz abgesetzt, sonst wurde die dialysierte Lösung nur auf ein bestimmtes Gewicht aufgefüllt, so daß man den Palladiumgehalt berechnen konnte.

Die Reduktion des Protopins mit Hilfe dieses Katalysators wurde zuerst in alkoholischer Lösung versucht, da Alkohol kein Katalysatorgift in diesem Falle sein soll⁵⁾. Um zu prüfen, ob überhaupt eine Einwirkung eintrat, wurde in etwas Palladiumhydrosol Wasserstoff eingeleitet und dazu Protopin in alkoholischer Lösung gegeben. Nach längerem Einleiten von Wasserstoff wurde der Alkohol verdunstet, die ausgeschiedenen Krystalle in Schwefelsäure gelöst, diese Lösung alkalisch ausgeäthert und dabei Protopin quantitativ zurückgewonnen. Da protalbinsaures Natrium eine Erwärmung auf 150° verträgt, wurde später die Lösung am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt, bis sich Palladiumschwarz abschied. Auch ein tagelanges Einleiten von Wasserstoff nutzte nichts; das Protopin blieb unverändert. Ebensowenig gelang es, Protopinchlorid in wässriger Lösung zu reduzieren. Als die Arbeit von Oldenberg erschienen war, konnte ich mit meiner, bis jetzt verwendeten Apparatur Morphin glatt zu Hydromorphin reduzieren, woraus gefolgert werden durfte, daß das Fehlschlagen der Reduktion beim Protopin an diesem Alkaloid selbst und nicht an der Arbeitsweise lag. Als schließlich Skita und Frank ihre Alkaloidhydrierungen veröffentlicht hatten, nahm ich meine Versuche wieder auf, um zu sehen, ob vielleicht bei größeren

¹⁾ Berichte 44, 1829 (1911).

²⁾ Berichte 44, 2862 (1911).

³⁾ Berichte 35, 2195 (1902).

⁴⁾ Berichte 37, 124 (1904).

⁵⁾ Berichte 44, 1013 (1911).

Drucken eine Einführung von Wasserstoff gelang. Die Protopinchloridlösung, gemischt mit Palladiumchlorürlösung und etwas Gummi arabicum, wurde in eine Bunte-Bürette gesaugt und durch Heben des Quecksilberreservoirs der Druck erhöht, teilweise wurde die Bürette mit einem Dampfmantel umgeben und erwärmt. Später wurde das in der Bürette gemessene Gasvolumen in eine Schüttelflasche, in der sich die Protopinlösung befand, übergeführt; schließlich wurde die Alkaloidlösung in einer Sektkflasche direkt aus der Bombe mit Wasserstoff gesättigt. In keinem Falle trat eine Veränderung des Protopins ein. Daß hier nur das Alkaloid die Schuld zu tragen hatte, geht daraus hervor, daß es gelang, Berberin in der Schüttelflasche zu reduzieren, was bis jetzt mittels Palladiumhydrosol noch nicht ausgeführt worden ist.

c) Mit Natriumamalgam.

Hopfgartner hatte bei der Reduktion mit Natriumamalgam einen Körper erhalten, der bei 148° schmolz und vielleicht der Formel $C_{18}H_{21}NO_4$ entsprechen sollte. Bei den eigenen Versuchen wurde die von ihm gegebene Vorschrift in Einzelheiten abgeändert: Je 2 g Protopin wurden in 20 ccm verdünnter Schwefelsäure und so viel Wasser, etwa 200 ccm, gelöst, daß in der Kälte sich nichts ausschied. Dazu wurde in kleinen Portionen 4–5%iges Natriumamalgam gegeben, und zwar in der Gesamtmenge von je 200 g. Hopfgartner läßt nur schwach sauer machen. Es scheiden sich aber, noch wenn die Lösung deutlich sauer ist, reichlich weiße Flocken aus. Deshalb wurde nach Bedarf immer so viel verdünnte Schwefelsäure zugegeben, daß die Lösung klar blieb. Nachdem die Wasserstoffentwicklung zu Ende war, wurde die Lösung vom Quecksilber abfiltriert, im Scheidetrichter mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherlösung wurde zweckmäßigerweise nicht ganz zur Trockne verdampft, sondern nur eingengt und dann in eine Schale gegossen, worin sich das Reduktionsprodukt an den Wandungen in einem dichten Wald von Nadeln abschied.

Die ausgeätherte Flüssigkeit reagierte meist noch ganz schwach nach dem Ansäuern mit Quecksilberchloridjodkalium. Sie wurde deshalb eingengt, von den ausgeschiedenen Natriumsulfatkrystallen abfiltriert und mit Jodkalium ein weißlicher Körper gefällt, der vermutlich mit dem Jodid der quartären Base, die bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure erhalten wurde, identisch war.

Abgesehen von dieser ganz geringen Bildung einer quartären Base, verläuft die Reduktion mit Natriumamalgam quantitativ.

Um sich zu überzeugen, ob kein unverändertes Protopin mehr zugegen ist, gibt es ein einfaches Mittel, das später (S. 625) eine genauere Erklärung erhält. Wenig Reduktionsprodukt erwärme man im trockenen Reagenzglas mit Benzoylchlorid über kleiner Flamme. Es löst sich alles zu einer farblosen Flüssigkeit, aus der sich bald Krystalle ausscheiden. Ist noch unverändertes Protopin vorhanden, so färbt sich die Lösung gelb oder gar rot.

Das durch freiwilliges Verdunsten der Aetherausschüttelung erhaltene reduzierte Protopin oder *Hydroprotopin* schmolz unter Aufschäumen bei 116° , während Hopfgartner für sein Reduktionsprodukt einen Schmelzpunkt von 148° angibt. Da das Aufschäumen vielleicht von einem Gehalte an Krystallalkohol herrühren konnte, so wurde die wässrige Lösung hinfert mit alkoholfreiem Aether ausgeschüttelt und die Krystalle aus alkohol- und wasserfreiem Aether umkrystallisiert. Der Körper schmolz dadurch etwas höher, bei ungefähr 120° , aber immer noch unter Aufschäumen. Er wurde deshalb in einem Vakuumtrockenschrank bei 100° durch Phosphorpentoxyd bis zum konstanten Gewichte getrocknet.

4,9296 g Substanz verloren 0,2370 g = 4,80%.

0,1832 g Substanz verloren 0,0090 g = 4,90%.

Für die Formel $C_{20}H_{21}NO_5 + \frac{1}{2} C_2H_5OH$ berechnet sich eine Abnahme von 6%.

Das bis zum konstanten Gewicht getrocknete Hydroprotopin zeigte nunmehr einen Schmelzpunkt von $151\text{--}152^{\circ}$ ohne Aufschäumen. Es löste sich schwer in Aether, nicht leicht in Alkohol, leichter in Chloroform und Essigäther. In saurer Lösung entfärbte es noch Kaliumpermanganat. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbte es sich rotbraun, allmählich dunkelviolet, später mehr blauviolet werdend; mit Fröhde ebenso rotbraun, aber schnell grau, allmählich mehr blau werdend, später grün, vom Rande her gelb.

Zur Elementaranalyse und zur Darstellung der Salze wurde das bis zum konstanten Gewichte getrocknete Krystallpulver genommen. Die analytischen Werte sind folgende:

1. 0,1970 g lieferten 0,4840 g CO_2 und 0,1088 g H_2O .
2. 0,1733 g lieferten 0,4306 g CO_2 und 0,0982 g H_2O .
3. 0,1882 g lieferten 0,4614 g CO_2 und 0,1062 g H_2O .
4. 0,1910 g lieferten 0,4688 g CO_2 und 0,1068 g H_2O .

Gefunden:

Berechnet für

	1.	2.	3.	4.	$C_{20}H_{21}NO_5 = 355,2:$
C	67,0	67,8	66,8	66,9	67,6%
H	6,2	6,3	6,3	6,3	6,0%

Genauer hoffte ich durch eine Chlorbestimmung und Goldbestimmung zu der richtigen Formel zu gelangen.

1. Das Chlorid des Hydroprotopins. Hydroprotopin wurde warm in Alkohol gelöst und dazu die etwa entsprechende Menge Zehntel-Normal-Salzsäure zugesetzt. Nach dem Erkalten krystallisierten weiße Nadelchen aus, aus Wasser dagegen wurden plattenförmige Krystalle erhalten. Die Chlorbestimmung wurde, damit sich das schwer lösliche Nitrat der Base nicht schon mit dem Chlorsilber zusammen abschied, so ausgeführt, daß das Chlorid heiß mit der etwas über der berechneten Menge Zehntel-Normal-Silbernitratlösung gefällt und das Chlorsilber gut und lange heiß ausgewaschen wurde. Ein zweites Mal wurde mit Silbersulfat die Fällung vorgenommen. Aus dem schwerlöslichen Nitrat konnte die Base zurückgewonnen werden.

0,3500 g lieferten 0,1320 g AgCl = 9,3% Cl.

0,1892 g lieferten 0,0706 g AgCl = 9,2% Cl.

Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ = 9,1% Cl.

Auch bei den Abbauprodukten des Hydroprotopins wurde nie ein geringerer Kohlenstoffgehalt gefunden. Es sollen hier nochmals die erhaltenen Analysenresultate mit den theoretischen Werten, die aus einer Addition von 2, 4 und 6 Wasserstoffatomen und aus der Hopfgartner'schen Formel berechnet wurden, zusammengestellt werden:

Gefunden		Berechnet für			
		$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (+ 2 H)	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (+ 4 H)	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (+ 6 H)	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (Hopfgartner)
C = 66,9	67,0	67,6	67,2	66,8	68,1
66,8	67,8				
H = 6,3	6,3	6,0	6,5	7,0	6,7
6,2	6,3				
N = 28,9	28,8	28,4	28,3	28,2	30,1
Cl = 9,3	9,2	9,1	9,1	9,0	10,1

V. Einwirkung von Benzoylchlorid auf Protopin und Hydroprotopin.

a) Benzoylchlorid und Protopin.

Um die Funktion des fünften Sauerstoffatoms näher zu studieren, wurde Protopin gelegentlich mit Benzoylchlorid erwärmt. Es zeigte sich dabei eine so auffallende Färbung der Flüssigkeit, daß es von Interesse schien, die Reaktion näher zu

verfolgen. Wenn man etwa 0,3 g Protopin mit 2–3 cem Benzoylchlorid durchschüttelt und das Glas unter Verschluss mit einem Chlorcalciumrohr im Wasserbade erwärmt, so scheint sich zuerst das Protopin aufzulösen, bald aber setzt sich ein feinsuspenderter Niederschlag ab, und die darüberstehende Flüssigkeit ist rot gefärbt. Die Krystalle, die sich abgeschieden hatten, wurden abfiltriert, auf Ton gestrichen und im Vakuumexsikkator über Kalk solange getrocknet, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Das gelbe Chlorid löste sich gelb in Wasser. Eine Chlorbestimmung ergab folgende Werte:

0,1562 g lieferten 0,0616 g AgCl = 9,8% Cl.

Für Protopinchlorid berechnet sich = 9,1% Cl.

Nach Reduktion im Wasserstoffstrom blieben 0,0434 g Ag.

Für Protopinchlorid wären erforderlich . . . 0,0432 g Ag.

Es hatte sich also Protopinchlorid abgeschieden mit etwas anhängendem Benzoylchlorid oder Spuren eines gelben Körpers, der vielleicht mitgefällt war, weil der Chlorgehalt zu hoch gefunden wurde. Die Silberbestimmung stimmt auf Protopinchlorid. Wäre eine Anlagerung von Benzoylchlorid an Protopin erfolgt, so hätte ein wesentlich geringerer Gehalt an Chlor (7,2% Cl) gefunden werden müssen.

Um die Bildung von Protopinchlorid zu verhindern, wurde Protopin mit 2 Molen Lithiumkarbonat innig vermischt und etwa 24 Stunden im Wasserbade mit Benzoylchlorid erhitzt. Dabei bildete sich ein tieferer Niederschlag, die darüberstehende Flüssigkeit war rotgelb. Vor dem Filtrieren wurde mit Aether ausgefällt, Protopinchlorid hatte sich hierbei nicht gebildet, denn beim Ausschütteln aus alkalischer Lösung nahm der Aether fast gar nichts auf. Wohl aber war ein gelber Körper entstanden, der quartäre Natur zu haben schien, dessen Reindarstellung aber wegen rotgefärbter harziger Nebenprodukte noch nicht gelang. Trotzdem die weitere Untersuchung des gelben Körpers vorerst wegen Mangel an Material aufgegeben werden mußte, sollte die Einwirkung von Benzoylchlorid auf Protopin hier etwas eingehender geschildert werden, um den Unterschied mit dem Hydroprotopin vor Augen zu führen.

b) Benzoylchlorid und Hydroprotopin.

1. Die quartäre Anhydrobase.

Trockenes, gepulvertes Hydroprotopin wurde in einem trockenen Erlenmeyer mit Benzoylchlorid im Wasserbade erwärmt. Nach etwa einer Minute hatte sich alles gelöst und sehr

bald darauf schied sich ziemlich rasch ein Körper in feinen Krystallen ab. Die Flüssigkeit und die Krystalle färbten sich auch bei längerem Erhitzen nicht, wie es beim Protopin der Fall war. Ist im Hydroprotopin noch etwas unverändertes Protopin, so tritt eine Gelbfärbung auf, die Reaktion kann also dazu benutzt werden, um eine nicht vollständige Hydrierung des Protopins kenntlich zu machen. Nach etwa 10 Minuten langem Erhitzen wurde zum Abkühlen hingestellt, danach Aether zugesetzt, wobei eine dichte, weiße Trübung entstand. Nach dem Klären der Flüssigkeit wurde der Niederschlag abgesaugt und bis zum Verschwinden des Benzoylchloridgeuches mit Aether nachgewaschen. Die Krystalle wurden dann aus heißem Wasser umkrystallisiert. Es resultierten feine, dünne Nadeln, wetzsteinförmig, zum Teil sternförmig gruppiert. Die Krystalle waren leicht löslich in Wasser, etwas schwerer in Alkohol, schwer dagegen in Chloroform und fast unlöslich in Aether. Die wässrige Lösung reagierte neutral und gab mit Silbernitrat eine Trübung von Chlorsilber. Daß aber kein Chlorid des Hydroprotopins vorlag, wurde schon an den Farbreaktionen erkannt. Konzentrierte Schwefelsäure färbte schwach blau, bald verblassend, allmählich in Rotviolett übergehend; Fröhde färbte grün, später mehr blaugrün.

Ein Salz des Hydroprotopins war auch deshalb ausgeschlossen, weil weder Ammoniak noch Natronlauge in der wässrigen Lösung eine Fällung hervorrief. Beim Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Aether und Abdampfen blieb nur ein minimaler Rückstand, während die ausgeschüttelte Lösung noch stark auf Alkaloid reagierte. Nach Zusatz von viel festem Chlorammon trübte sich die Lösung und auf der Oberfläche sammelten sich Kryställchen an, die, wenn auch schwer, mit Chloroform ausgeschüttelt werden konnten. Daß in dieser, nicht ohne weiteres ausschüttelbaren Base das Chlorid einer quartären Base vorlag, wurde weiter dadurch wahrscheinlich, daß der Körper intensiv bitter schmeckte.

Trotzdem dieser quartäre Körper nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser ein einheitliches Aussehen zu haben schien, sprachen doch mehrere Gründe dagegen, daß hier durch einfache Anlagerung von Benzoylchlorid an Hydroprotopin auf irgend eine noch zu bestimmende Weise nur ein Additionsprodukt entstanden wäre. Zuerst blieb die Ausbeute des neuen Körpers immer etwas hinter der theoretisch für ein Additionsprodukt berechneten zurück. In der abgesaugten Aetherlösung war aber kein alkaloidartiger Körper mehr nachzuweisen. Ferner ergaben vier Chlorbestimmungen die mit diesem benzoyletierten Hydroprotopin,

das jedesmal auf andere Weise gereinigt wurde, vorgenommen wurden, Werte, die zwischen 7,5% und 12,0% Cl schwankten. Theoretisch würde sich 7,2% Cl berechnen. Bei den Chlorbestimmungen wurde aus dem Filtrat einmal das Nitrat gewonnen, kleine weiße Warzen, die in Wasser ziemlich schwer löslich waren. Ein anderes Mal wurde das Sulfat gewonnen, unter dem Mikroskop teilweise Nadelchen, die zweigartig aneinander hingen, teilweise größere Krystallstückchen, die in Wasser leicht löslich waren. Zwei Goldbestimmungen, die weiter unten erwähnt werden sollen, lieferten viel zu hohe Resultate. Am entscheidendsten war jedoch, daß nach Behandlung mit alkoholischer Kalilauge beim Ausäthern aus saurer Lösung der Benzoylrest als Benzoesäure wiedergewonnen werden konnte und dabei immer zu wenig Benzoesäure gefunden wurde¹⁾. Nach alledem war anzunehmen, daß ein Teil des Chlorids der quartären Base noch den Benzoylrest enthielt, je nach den Umständen mehr oder weniger, und es lag also die Aufgabe vor, diesen Benzoylrest abzuspalten, um so zu einem einheitlichen Körper zu gelangen.

Beim Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge spaltete sich zwar der Benzoylrest ab, es entstand aber als Hauptprodukt der Reaktion merkwürdigerweise wieder eine tertiäre Base vom Schmelzpunkt 145°, über die noch näher zu sprechen sein wird. Bei kalter Behandlung mit alkoholischem Kali spaltet sich aber keine Benzoesäure ab. Schließlich gelang es durch Erhitzen mit Salzsäure den Benzoylrest quantitativ abzuspalten und ein reines Chlorid der quartären Base auf diese Weise zu erhalten. Das bis jetzt als benzoilyliertes Hydroprotopin bezeichnete Produkt besteht also aus einem Gemenge von dem Chloride der quartären Base mit wenig von einem Körper, der noch den Benzoylrest addiert enthält.

In der Folge wurde das Chlorid immer so gewonnen, daß das mit Aether gewaschene benzoilylierte Hydroprotopin in Wasser gelöst und mit verdünnter Salzsäure mehrere Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß erwärmt wurde, diese Lösung nachher etwas eingedampft wurde, bis das Chlorid auskrystallisierte. Das durch Umkrystallisieren und Trocknen erhaltene Produkt hatte meist eine etwas rötliche bis graue Farbe. Die physikalischen Eigenschaften sind denen oben beim Rohprodukt beschriebenen

¹⁾ Zur Kontrolle, ob kleine Mengen Benzoesäure auf diese Weise noch quantitativ bestimmt werden können, wurden 0,3 g Benzoesäure aus Toluol in Natronlauge gelöst, sauer ausgeschüttelt und 0,3 g wiedergefunden.

gleich, der Zersetzungsschmelzpunkt liegt bei etwa 275° , die Substanz färbt sich aber schon vorher dunkel.

An analytischen Werten wurden folgende gefunden:

1. Wasserbestimmung:

Gefunden: 16,9 16,6 17,3 16,9%.

Schon beim Trocknen an der Luft verwittern die Krystalle sehr leicht, daher sind die Unterschiede in den Bestimmungen erklärlich. Es würde sich 5 H_2O daraus berechnen.

2. Elementaranalyse:

0,2142 g lieferten 0,4998 g CO_2 .

0,1924 g lieferten 0,4510 g CO_2 und 0,0970 g H_2O .

Gefunden:		Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} = 373,6$:
C	63,6 63,9	64,3%
H	-- 5,6	5,4%

3. Goldbestimmung:

0,3 g Chlorid der quartären Base wurden in Alkohol gelöst, reichlich Salzsäure zugesetzt und filtriert. Dazu wurde eine Lösung von 0,3 g Goldchlorid in Alkohol und Salzsäure filtriert. Ist die Lösung nicht allzu verdünnt, dann krystallisiert das Golddoppelsalz bald in feinen, rotbraunen Nadeln aus, sonst wird etwas heißes Wasser noch zugegeben.

Die ersten beiden Bestimmungen wurden mit dem rohen Chlorid der quartären Base, das ja noch geringe Mengen von Benzoylrest enthielt, ausgeführt. Daß die Resultate hier auf den reinen Körper stimmen, liegt daran, daß bei der Bildung des Goldsalzes Benzoesäure abgespalten wird. Wird nämlich die Mutterlauge des Goldsalzes durch Schwefelwasserstoff vom Gold befreit, und nachher sauer ausgeäthert, so erhält man einen Aetherrückstand von Benzoesäure.

1. 0,2734 g lieferten 0,0800 g Gold = 29,2% Au.

2. 0,3016 g lieferten 0,0880 g Gold = 29,2% Au.

3. 0,3028 g lieferten 0,0876 g Gold = 28,9% Au.

Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{HAuCl}_4 = 29,1\% \text{ Au}$.

Aus dem arithmetischen Mittel der drei Bestimmungen berechnet sich ein Molekelgewicht des Goldsalzes von 677,2. Wird davon $\text{AuCl}_3 = 303,6$ abgezogen, so erhält man für das Chlorid der quartären Base ein Molekelgewicht von 373,6, was dem theoretisch berechneten von 373,6 genau entspricht. Das Chlorid der quartären Base unterscheidet sich demnach nach den Analysen durch einen Mindergehalt von H_2O vom Hydroprotopinchlorid.

Es lag nun nahe, diese Wasserabspaltung, die mit Benzoylchlorid so leicht vor sich ging, auch mit anderen Reagentien zu versuchen, um dadurch die erhaltenen Analysenresultate zu bestätigen.

α) Hydroprotopin und Essigsäureanhydrid.

0,5 g Hydroprotopin wurden mit 0,5 g entwässertem Natriumacetat und 5 g Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade eine Stunde erwärmt. Danach wurde die Flüssigkeit in Wasser gegossen und zur Zerstörung des Anhydrids einige Stunden stehen gelassen. Nach dem Ausschütteln aus alkalischer Lösung mit Aether, der kein Hydroprotopin mehr aufnahm, wurde der quartäre Körper mit Chlorammon ausgesalzen und abgesaugt. Da auch dieses Produkt noch ein Gemisch sein konnte, zumal im Hydroprotopin eine OH-Gruppe angenommen wird, also der Essigsäurerest sich zuerst angelagert haben wird, so wurde dieses Zwischenprodukt in Wasser gelöst und mit alkoholischer Natronlauge gekocht. Die alkalische Lösung wurde vom Alkohol befreit, wodurch sich Krystalle ausschieden. Der Rest konnte noch mit Aether ausgeschüttelt werden. Die so gewonnene tertiäre Base schmolz bei 145° .

Diese Ueberführung in die tertiäre Anhydrobase, die durch ihren Schmelzpunkt und ihre Krystallform leicht erkannt werden konnte, wurde in allen Fällen benutzt, um die Salze der quartären Base zu identifizieren. Denn es bildete sich bei den verschiedensten Darstellungen des quartären Körpers daraus immer dieselbe tertiäre Base vom Schmelzpunkt 145° .

β) Andere Bildungsweisen der quartären Base.

Es war oben bei der Beschreibung der Reduktion mit Zink und Salzsäure erwähnt, daß hierbei ein nicht ausschüttelbarer Körper als weißliches Jodid gefällt wurde. Dieses Jodid konnte ebenso durch alkoholisches Kali in die tertiäre Anhydrobase übergeführt werden. Bei der Reduktion mit Natriumamalgam trat die quartäre Base nur in verschwindend geringer Menge auf, weil wohl die Reduktion bei Zimmertemperatur durchgeführt wurde. Als jedoch einmal beim Umkrystallisieren des Hydroprotopins die letzte Krystallisation und die Mutterlauge nochmals mit Aether ausgeschüttelt werden sollten, und dazu mit verdünnter Schwefelsäure warm gelöst wurden, war der quartäre Körper etwas reichlicher vorhanden. Das gab den Hinweis, daß die Wasserabspaltung aus dem Hydroprotopin auch schon mit verdünnter Schwefelsäure vor sich ginge. Wurde Hydroprotopin mit verdünnter Schwefelsäure zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt und die rötliche Lösung alkalisch ausgeschüttelt, so nahm der Aether nur Spuren von unverändertem Hydroprotopin auf. Nach dem Aussalzen und Ausschütteln mit Chloroform wurde ein weißer Rückstand erhalten,

der mit alkoholischem Kali erhitzt, die tertiäre Anhydrobase vom Schmelzpunkt 145° lieferte.

Diese Umwandlung des Hydroprotopins in die quartäre Base durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure bestätigte die Auffassung, daß das quartäre Anhydroprodukt kein Nebenprodukt bei der Reduktion ist, sondern, daß erst primär das Hydroprotopin entstehen muß, aus dem sich dann die quartäre Base bildet.

2. Die tertiäre Anhydrobase.

Das rohe benzoylierte Hydroprotopin oder das durch Erhitzen mit Salzsäure gereinigte Chlorid der quartären Base wurde in Alkohol gelöst, dazu reichlich konzentrierte Natronlauge zugegeben und die Mischung etwa 6—8 Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß erwärmt. Dann wurde die etwas getrübbte Flüssigkeit durch Erhitzen vom Alkohol befreit, wobei sich eventuell schon die Krystalle abschieden. Die erkaltete Lösung wurde mit Aether ausgeschüttelt, wobei kein quartärer Körper mehr in der Flüssigkeit blieb. Der Aetherrückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert: Schöne lange Nadeln vom Schmelzpunkt 145° . Der Schmelzpunkt veränderte sich auch nicht durch ein Trocknen im Vakuum bei 100° . Die Krystalle waren unlöslich in Wasser, löslich in Aether, Alkohol und Chloroform. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbten sie sich in nicht zu geringer Menge farblos bis schwach gelblich, ganz allmählich dunkler werdend, endlich deutlich rotviolett. Mit F r ö h d e gelb, schnell grün, allmählich mehr blaugrün.

Der G a e b e l'sche Nachweis auf Methylenoxydgruppen war positiv¹⁾. Das Goldsalz des neuen Körpers, das ebenso wie das der quartären Base dargestellt war, war von diesem verschieden. Die warme Flüssigkeit trübte sich milchig und klärte sich unter Absatz von kleinen Flocken. Es wurde daher auch keine Goldbestimmung ausgeführt. Das Chlorid war verhältnismäßig schwer in Wasser löslich, leichter in verdünntem Alkohol. Geht schon aus diesen Angaben hervor, daß diese tertiäre Base vom Schmelzpunkt 145° keine Ähnlichkeit mehr mit Hydroprotopin hat, so wird dies noch einwandfreier bei der Behandlung mit Benzoylchlorid. Wird dieser Körper in derselben Weise mit Benzoylchlorid erhitzt, wie das bei Hydroprotopin beschrieben wurde, so erhält man einen gelben

¹⁾ Bei der Kalischmelze des Protopins werden scheinbar die Methylenoxydgruppen aufgespalten. Da hier ziemlich lange mit alkoholischem Natron erhitzt wurde, mußte auf diese Gruppen geprüft werden. Uebrigens war auch vorher nachgesehen, ob sich Hydroprotopin bei gleicher Behandlung veränderte, was nicht der Fall war.

Körper, der vermutlich das Chlorid der tertiären Base vermischt mit einem Additionsprodukt darstellt. Er löst sich in Wasser, gibt mit Natronlauge eine Fällung, aus der alkalischen Lösung läßt sich die Base quantitativ zurückgewinnen. Aus saurer Lösung erhält man stets weniger Benzoesäure als einem reinen Additionsprodukt entspricht.

Die Elementaranalyse der freien Base und Chlorbestimmung des Chlorids zeigen, daß sich die tertiäre Anhydrobase vom Hydroprotopin durch einen Mindergehalt von H_2O unterscheidet, und daß beim Erhitzen mit alkoholischem Kali aus dem Chlorid der quartären Base eine Molekel HCl entfernt wurde.

0,3054 g lieferten 0,1110 g AgCl = 9,0% Cl.

0,2080 g lieferten 0,5368 g CO_2 = 70,4% C.

0,2080 g lieferten 0,1112 g H_2O = 6,0% H.

0,1804 g lieferten 0,4694 g CO_2 = 71,0% C.

0,1804 g lieferten 0,0976 g H_2O = 6,1% H.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4 = 337$:
C	70,4	71,0	—	71,2%
H	6,0	6,1	—	5,6%
Cl	—	—	9,0	9,05% ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$)

Wenn die Ueberführung des Hydroprotopins in die tertiäre Anhydrobase so vor sich geht, wie es im theoretischen Teil durch Formelbilder zu erläutern versucht wurde, so war es nicht unmöglich, daß die tertiäre Anhydrobase beim Behandeln mit Säuren wieder in die Salze der quartären Base überging. Durch einfaches Neutralisieren mit der berechneten Menge Salzsäure und Eindampfen bis zur Krystallisation gelang es nicht. Es hätte ja auch sonst nicht das Chlorid der tertiären Base untersucht werden können. Wurde dagegen etwas tertiäre Anhydrobase mit 25%iger Salzsäure einige Zeit auf dem Wasserbade erhitzt, so konnte aus der alkalisch gemachten Lösung kaum etwas ausgeäthert werden. Aus der schwach sauren Lösung wurde mit Jodkalium ein schwer lösliches Jodid gefällt, das mit Chlorsilber umgesetzt, ein Chlorid lieferte, das in Nadelchen krystallisierte und auch sonst dem Chloride der quartären Anhydrobase entsprach. Die Rückverwandlung in die Salze der quartären Base gelingt also beim längeren Erhitzen mit Säuren.

3. Nachweis einer OH-Gruppe im Hydroprotopin.

Aus der Bildungsweise der quartären Anhydrobase läßt sich schon ersehen, daß sich diese zwar bei Annahme einer Hydroxylgruppe im Hydroprotopin leicht erklären läßt, daß es aber schwierig

ist, mit Benzoylchlorid oder Essigsäureanhydrid ein Acetyl- oder Benzoylderivat zu erhalten, das frei von quartärer Anhydrobase ist. Auch in alkalischer Lösung, z. B. in Pyridinlösung, war eine Benzoylierung nicht zu erreichen. 0,2 g Hydroprotopin wurden in 2 ccm trockenem Pyridin (K a h l b a u m) gelöst und tropfenweise mit 20 Tropfen Benzoylchlorid unter Abkühlen versetzt. Es fiel bald ein krystallinischer Körper aus, der aus Pyridinchlorid bestand; nach etwa 20 Minuten schieden sich ziemlich plötzlich an den Wandungen Krystalle aus, die sich als das Chlorid der quartären Base erwiesen.

Mit Hilfe von Phenylisocyanat scheint mir jedoch die Hydroxylgruppe nachgewiesen zu sein. 0,5 g Hydroprotopin wurden mit etwas über 0,5 g Phenylisocyanat (K a h l b a u m) übergossen und umgerührt. In der Kälte trat in den ersten zwei Minuten keine Einwirkung auf. Aber sofort beim Eintauchen in siedendes Wasser schäumte die Mischung lebhaft auf und erstarrte zu einer spröden glasartigen Masse, die fest an den Wandungen des Glases haftete. Darauf wurde mit gut getrocknetem Benzol kalt gewaschen und im Wasserbade erhitzt, um das Benzol zu entfernen. Der amorphe Körper wurde mit heißem, absolutem Alkohol ausgekocht. Aus der Alkohollösung schieden sich Kryställchen ab, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren durch ihre Krystallform und durch den Schmelzpunkt 235° sich als sym. Diphenylharnstoff erwiesen. Das in absolutem Alkohol Unlösliche und die eingedampfte Mutterlauge wurden, um den basischen Körper vom indifferenten Harnstoff zu trennen, mit Salzsäure in der Wärme ausgezogen. Durch Ausfällen mit Chlorammon wurde das Chlorid des bekannten quartären Körpers gewonnen. Durch Erhitzen mit alkoholischer Natronlauge lieferte er die tertiäre Anhydrobase vom Schmelzpunkt 145° . Es muß also hier primär eine Anlagerung des Phenylisocyanats resp. die Bildung eines Phenylcarbaminsäureesters, der beim Erwärmen mit Salzsäure in das Chlorid der quartären Base überging, angenommen werden.

VI. Ergebnisse des Hofmann'schen Abbaues durch erschöpfende Methylierung.

a) Abbau des Protopins.

1. Methylierung des Protopins mit Jodmethyl.

Nach dem Vorschlag von G a e b e l wurde Protopin in Aceton gelöst und dazu ein großer Ueberschuß von Jodmethyl (mindestens das Zehnfache der berechneten Menge) gegeben. Die Lösung wurde

auf dem Wasserbade am Rückflußkühler so lange erhitzt, bis sich das Jodmethylat als weißes Krystallmehl absetzte und die Flüssigkeit heftig zu stoßen anfang. Dann wurde noch über Nacht stehen gelassen. Dieses Erhitzen zur Darstellung des Jodmethylats ist nicht nötig, da schon bei etwa zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur sich fast alles umsetzt. Das auf beide Weise erhaltene Protopinmethyljodid wurde abgesaugt; das klare Filtrat gab beim Einengen noch erhebliche Krystallabscheidung.

Das beim längeren Stehen erhaltene Jodmethylat schied sich in Form von kleinen, derben Prismen und feinen, in Büschelform angeordneten langen Nadeln aus. Hopfgartner hat dieselben Formen erhalten und die Nadeln, die sich nur in geringer Ausbeute bilden, entfernt. Auch beim Umkrystallisieren des durch Erhitzen mit Aceton erhaltenen Krystallmehles konnten beide Formen erhalten werden. Sie lösen sich in Wasser, geben mit Silbernitrat Trübung, aber nicht mit Natronlauge in der Kälte. Auch krystallisiert jodwasserstoffsaurer Protopin in anderer Form.

Protopinjodmethylat ist in Wasser schwer, aber völlig löslich und scheidet sich aus Wasser als Gallerte aus. Zum Umkrystallisieren eignet sich am besten verdünnter Alkohol. Beim Liegen an der Luft, besonders beim Erwärmen, wird es bald gelb.

Durch Umsetzen mit Chlorsilber wurde aus verdünntem Alkohol das Protopinchlormethylat erhalten in feinen, weißen Nadeln, die büschelförmig aneinander lagen. Beim Umsetzen mit Silbersulfat und Entfernen des Silbers resultierte das Protopinmethylsulfat in kleinen Nadelchen, die stecknadelknopfförmig zusammenlagen.

2. Methylierung des Protopins mit Dimethylsulfat.

Protopin wurde in Aceton gelöst und dazu ein Ueberschuß von Dimethylsulfat gegeben. Nach halbstündigem Erhitzen fing sich ein weißer Körper an auszuscheiden. Das Erhitzen wurde etwa $1\frac{1}{2}$ Stunden fortgesetzt. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert. Das Filtrat gab beim Einengen nur einen tief dunkelroten Rückstand, mit dem nichts anzufangen war. Etwas bessere Ausbeute wurde durch Einwirkung von Dimethylsulfat ohne Lösungsmittel erhalten.

Fein zerriebenes Protopin wurde mit überschüssigem Dimethylsulfat auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei tritt zuerst Lösung ein, bald scheiden sich an den Wandungen Krystalle aus. Wenn nach etwa einer halben Stunde die Flüssigkeit anfängt sich gelblich zu färben, muß mit der Erwärmung aufgehört werden. Nach dem

Erkalten wurde Aether zugesetzt, wodurch reichliche Trübung eintrat. Nach dem Klären wurde abgesaugt und gut mit Aether nachgewaschen, um alles Dimethylsulfat zu entfernen.

Das auf die eine oder andere Weise erhaltene methylschwefelsaure Methylprotopin wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und in Form von kleinen, zusammenhängenden Prismen erhalten. Es war in Wasser leicht löslich, kam aber aus dieser Lösung nur gelatinös heraus. Löslich war es ferner in Alkohol, schwer löslich oder unlöslich in Aether, Chloroform und Aceton.

Zur Kontrolle der Reinheit wurde eine Verbrennung mit Bleichromat ausgeführt:

0,1942 g lieferten 0,3936 g CO_2 und 0,0970 g H_2O .

Gefunden: Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{SO}_4\text{CH}_3 = 479,2$:

C	55,1	55,1%
H	5,6	5,2%

Es war schon angedeutet, daß beim Erhitzen mit Dimethylsulfat nach einer Stunde die Flüssigkeit sich zu färben beginnt. Erhitzt man dann noch weiter, etwa zwei Stunden, so fällt mit Aether nichts mehr aus und unter dem Aether schwimmt eine tief braunrote Flüssigkeit, die stark sauer reagiert. Sie löst sich in genügend Wasser klar auf, die wässrige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine rotviolette Färbung und mit Natronlauge eine Trübung. Da die Einwirkung des Dimethylsulfats auf das Protopin ohne Lösungsmittel, speziell ohne Wasser vorgenommen war, so ist das Auftreten der sauren Reaktion ein Zeichen, daß das Dimethylsulfat außer am Stickstoff noch auf eine andere Gruppe eingewirkt hat. Die hierüber angestellten Untersuchungen haben noch zu keinem Ende geführt, deshalb sollen sie wieder aufgenommen werden, wenn neues Ausgangsmaterial vorliegt.

3. Darstellung der Methinbase des Protopins.

Aus dem methylschwefelsauren Methylprotopin sowohl, wie aus dem Protopinjodmethylat konnte auf gleiche Weise die tertiäre Base gewonnen werden. Beide Körper waren in heißem Wasser löslich; diese Lösung wurde mit viel konzentrierter Natronlauge versetzt. Dabei durfte kein Niederschlag eintreten, die Flüssigkeit färbte sich höchstens etwas gelb. Beim Erhitzen trat bald Trübung ein, dann schied sich ein harzartiger Körper in kleinen Klumpen ab. Die Lösung nahm meist eine grüne Farbe an, später eine mehr gelbbraune. Nach halbstündigem Erhitzen wurde die Lösung ausgeäthert. Der feste Körper, der sich ausgeschieden hatte, wurde im

Mörser fein zerrieben und zur Lösung hinzugegeben. Das Ausäthern, ebenso wie das Kochen mußte öfters wiederholt werden, damit die Hauptmenge der Methinbase in den Aether übergeführt werden konnte, in dem sie nicht allzu leicht löslich war. Die rohe Methinbase kam aus dem Aether firnisartig heraus. In einigen Fällen waren noch kleine Mengen Protopin vorhanden, trotzdem die Lösung von Protopinjodmetholat keinen Niederschlag mit Natronlauge gegeben hatte. Dies war einer der Fälle, in denen es schien, als ob Natronlauge nicht immer sofort ausfällend auf Protopin wirkte.

Die rohe Methinbase war nur äußerst schwierig krystallinisch zu erhalten. Manchmal gelang es eine Reinigung über das Sulfat vorzunehmen. Nach dem nochmaligen Ausschütteln konnte dann die freie Base aus einer Mischung von Alkohol und Aether umkrystallisiert werden. Es wurden meist kleine Kryställchen erhalten, in einem Falle jedoch schöne, perlmutterglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 136—137°, mit denen auch die Analysen ausgeführt wurden. Sie waren löslich in Alkohol und Chloroform, etwas schwerer in Aether und unlöslich in Wasser. Eine charakteristische Färbung gab die Methinbase mit Salzsäure. Eine Spur mit fünf Tropfen konzentrierter Salzsäure erhitzt, gab zuerst eine Braunfärbung, die bald in eine tief violette Färbung überging. Konzentrierte Schwefelsäure, E r d m a n n's und F r ö h d e's Reagens färbten zuerst grün, bald tief dunkel graubraun.

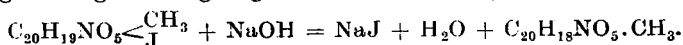
Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,1944 g lieferten 0,4862 g CO₂ und 0,1030 g H₂O.

Gefunden: Berechnet für C₂₁H₂₁NO₅ = 367,2:

C	68,2	68,6%
H	5,9	5,8%

Die erhaltene tertiäre Base war also aus dem Protopinmethyldihydroxyd durch Wasserabspaltung entstanden und soll den Namen Protopinmethin erhalten. Der Prozeß hatte sich somit analog dem H o f m a n n'schen Abbau bei Alkaloiden mit zyklischer Bindung des tertiären Stickstoffatoms und hydriertem stickstoffhaltigen Ringe vollzogen gemäß der Gleichung:



Die aus dem aufgespaltenen Ring resultierende Doppelbindung konnte dadurch nachgewiesen werden, daß eine Bromlösung in Chloroform gemischt mit der Chloroformlösung der Methinbase eine Aufhellung ergab, die aber sehr bald sich in eine Grünfärbung änderte.

4. *Darstellung des Protopinmethinjodmethylats und dessen Ueberführung in den stickstofffreien Körper.*

Die Bildung dieses Jodmethylats geht anscheinend viel leichter vor sich, als die des Protopinjodmethylats. Es wurde deshalb einfach die Lösung des Protopinmethins in Aceton mit überschüssigem Jodmethyl über Nacht stehen gelassen, wobei sich ein weißliches Krystallmehl absetzte.

Auch auf Zusatz von Dimethylsulfat zur Lösung des Protopinmethins schied sich ein Additionsprodukt in Form von gelblichen Krystallen aus. Zum Teil wurde dieses Zwischenprodukt gar nicht isoliert, sondern seine methylalkoholische Lösung mit Natriumhydroxyd zur Abspaltung des Stickstoffs direkt gekocht.

Da der stickstofffreie Vinylkörper beim Hofmann'schen Abbau nicht leicht krystallinisch zu erhalten ist, sondern in vielen Fällen sich polymerisiert, hat P s c h o r r¹⁾ vorgeschlagen, die Umsetzung in methylalkoholischer Lösung vorzunehmen, wobei eine Polymerisation nicht eintreten soll. Nach dieser Vorschrift wurde 1 g Protopinmethinmethyljodid oder die mit Dimethylsulfat methylierte Methinbase mit 50 g Methylalkohol zur Lösung gebracht und in die warme Lösung langsam 2—3 g gepulvertes Natriumhydroxyd eingetragen. Man muß reichlich fünf Stunden am Rückflußkühler kochen, weil die Abspaltung des Trimethylamins scheinbar nicht so leicht vor sich geht.

Um über die Natur der flüchtigen Aminbasen Aufklärung zu erhalten, wurde in einem Falle nicht am Rückflußkühler, sondern am absteigenden Kühler erhitzt und das Destillat in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Die salzsaure Lösung gab nach dem Eindampfen Krystalle, die in wenig Wasser gelöst wurden und in eine filtrierte, mit Salzsäure versetzte überschüssige Goldchloridlösung filtriert wurden. Es schied sich sofort ein gelber Körper aus, der abgesaugt und bei 100° getrocknet wurde. Unter dem Mikroskop zeigte er die typischen Formen des Trimethylaminchloraurats. Die Goldbestimmung ergab folgende Werte:

0,2134 g lieferten 0,1060 g Gold = 49,7% Au.

Berechnet für $N(CH_3)_3 \cdot HAuCl_4$ = 49,4% Au.

Nach dem Erhitzen der methylalkoholischen Lösung hatte sich ein gelbbrauner Niederschlag abgesetzt. Der Methylalkohol wurde vor dem Gebläse möglichst rasch verdunstet und der Rückstand mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wurde durch entwässertes Natriumsulfat getrocknet und nicht abdestilliert, sondern

¹⁾ Annalen 373, 65 (1910).

durch einen Luftstrom schnell verdunsten gelassen. Der Rückstand war ein gelber Firnis, der vorläufig auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war. Die Lösung wurde ferner mit Chloroform ausgezogen. Der braune harzige Rückstand schien an den Rändern krystallinische Ausscheidungen zu zeigen, doch blieb es leider bei diesen Andeutungen. Ein Auskochen mit anderen Lösungsmitteln, z. B. mit Alkohol, führte auch zu keinem krystallinischen Produkt. Der amorphe Körper erwies sich aber nach *Lassaigne* auf Stickstoff geprüft als stickstofffrei, was auch schon der Nachweis des Trimethylamins gewährleistet hatte. In der Annahme, daß der Körper vielleicht nur nicht zum Krystallisieren zu bringen war, aber sich noch nicht polymerisiert hatte, wurde versucht, ihn mit Kaliumpermanganat in neutraler Acetonlösung zu oxydieren, in derselben Weise, wie es später bei der Oxydation der Methinbase beschrieben werden wird. Ein faßbares Produkt lieferte die Oxydation nicht.

b) Hofmann'scher Abbau der tertiären Anhydrobase.

Da beim Studium der Abbauprodukte des Hydroprotopins nur immer gut krystallisierende Körper erhalten wurden, vor allem die in prächtigen, großen Nadeln krystallisierende tertiäre Anhydrobase, so sollte versucht werden, vielleicht auf diesem Wege zu einem krystallisierten stickstofffreien Vinylkörper zu gelangen.

1. Darstellung des Jodmethylats und der Methinbase.

Die tertiäre Anhydrobase wurde in Aceton gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach einer halben Stunde fingen Krystalle an sich auszuschcheiden, nach 24 Stunden war die Ausscheidung fast quantitativ. Die Krystalle wurden abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Es resultierten kleine, weiße Warzen und kleine Prismen, schwer löslich in Wasser, vom Zersetzungsschmelzpunkt 230° .

Zur Darstellung der Methinbase wurde das Jodmethylat in Wasser suspendiert und nach Zusatz von konzentrierter Natronlauge eine halbe Stunde gekocht. Da trotz mehrmaligem Ausäthern und öfterem Kochen das Jodmethylat sich nur in geringer Menge zerlegte, wurde die Umwandlung in stark alkoholischer Lösung vorgenommen, wobei alles in Lösung ging. Es wurde eine halbe Stunde erwärmt, bei längerem Erhitzen färbte sich die Flüssigkeit blutrot, doch wurde die Methinbase daraus in reinen, weißen Krystallen erhalten. Beim Abdunsten des Alkohols aus der alkalischen Lösung schied sich die Methinbase in langen Nadeln ab. Dies gab den Hinweis, sie aus Alkohol umzukrystallisieren.

Es wurden lange spießige Nadeln erhalten, bis über 1 cm lang, zum Teil in Rosettenform angeordnet. Sie waren leicht löslich in Aether, Aceton, Alkohol und Chloroform. Die ätherischen Lösungen fluoreszieren beim Ausschütteln schwach. Der Schmelzpunkt liegt bei 112°. Zur Prüfung auf eine doppelte Bindung wurden etwas Krystalle in Chloroform gelöst und in Chloroform gelöstes Brom zugefügt. Das Brom wurde entfärbt, die Lösung trübte sich weißlich, und es setzten sich kleine Kryställchen ab, die bald ölig wurden. Das Bromadditionsprodukt wurde vorläufig nicht isoliert.

Die zur Elementaranalyse an der Luft getrockneten Krystalle nahmen im Exsikkator nicht an Gewicht ab.

0,1998 g lieferten 0,5252 g CO₂ und 0,1070 g H₂O.

Gefunden: Berechnet für C₂₁H₂₁NO₄ = 352,2:

C	71,7	71,8%
H	6,0	6,0%

2. Darstellung des stickstofffreien Körpers.

Die Methinbase der tertiären Anhydrobase wurde in Aceton gelöst und überschüssiges Jodmethyl zugegeben. Nach einer halben Stunde etwa hatten sich rosettenförmig angeordnete kleine Nadeln abgeschieden. Nach 24stündigem Stehen wurde abgesaugt; die Krystalle wurden, wie oben beschrieben, mit Methylalkohol und Natriumhydroxyd gekocht. Trotz mehrmaligen Abdampfens fast bis zur Trockne trat kaum ein Geruch nach Aminbasen auf. Beim Aufnehmen der alkalischen Flüssigkeit in Wasser schied sich das Jodmethylat zum großen Teil unverändert wieder aus und der Aether hinterließ nur einen geringen Rückstand. Es schien sich also bei dieser Behandlung das Jodmethylat gar nicht oder nur gering zu spalten. Deshalb wurde versucht, die Methinbase mit Dimethylsulfat zu methylieren.

Beim Erhitzen mit Dimethylsulfat in Acetonlösung färbte sich die Flüssigkeit sehr bald rot und nach dem freiwilligen Verdunsten des Acetons blieb ein rotes Oel zurück. Besser löst man die Methinbase in Aether. Bei Zugabe von Dimethylsulfat trübt sich die Lösung sofort. Nach längerem Stehen hatten sich aus der klaren Flüssigkeit kleine, ganz feine Nadelchen abgeschieden. Diese Krystalle wurden nach der P s c h o r r'schen Methode mit Methylalkohol und Natriumhydroxyd gekocht. Es trat dabei ein deutlicher Geruch nach Aminbasen auf. Beim Ausäthern der alkalischen Lösung blieb nur ein harziger Rückstand, der bis jetzt noch nicht krystallinisch zu erhalten war.

Eine Oxydation dieses rohen, amorphen, stickstofffreien Vinylkörpers mit Kaliumpermanganat in neutraler Acetonlösung

führte zu keinem Ergebnis. Zudem war das Ausgangsmaterial, dessen Darstellung immerhin vom Protopin her etwas langwierig war, nur in einer Menge von etwas mehr als 1 g vorhanden, so daß auf große Resultate vorerst nicht gerechnet werden konnte.

VII. Oxydationsversuche.

Beim Studium vieler Alkaloide sind gerade durch den oxydativen Abbau meist Spaltungen der Molekel und dadurch wichtige Konstitutionserschließungen erreicht worden. Es ist deshalb verständlich, wenn auch mit dem Protopin auf die verschiedenste Weise Oxydationsversuche angestellt wurden. Das Protopin selbst setzte dabei den oxydativen Eingriffen den größten Widerstand entgegen; mit den stickstofffreien Vinylkörpern wurde wohl nichts erreicht, weil sie schon polymerisiert waren. Eine Spaltung konnte, wenn auch in geringer Ausbeute, beim Protopinmethin erhalten werden. Hier liegen ja die Verhältnisse für einen oxydativen Eingriff auch deshalb günstiger, weil der stickstoffhaltige Ring schon aufgespalten ist.

Versucht wurde die Oxydation des Protopins mit Salpetersäure in verschiedenen Konzentrationen, mit Braunstein und Schwefelsäure, mit Jod und mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung. Es soll nun nicht behauptet werden, daß keines dieser Oxydationsmittel zu Resultaten würde führen können. Aber man wird erst systematisch die verschiedensten Bedingungen ausfindig machen und mit größeren Mengen arbeiten müssen, um die günstigsten Ausbeuten zu finden.

Ich lehnte mich daher an die Methode, die G a e b e l bei der Oxydation des Corycavins bevorzugt hatte, und zwar aus den dort angegebenen Gründen. Arbeitet man mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung, so kann man die freien Alkaloide verwenden, die in Aceton löslich sind. Entstanden bei der Oxydation Säuren, so fielen die in Aceton unlöslichen Kaliumsalze aus und wurden so der weiteren Einwirkung des Oxydationsmittels entzogen.

Von den mit anderen Oxydationsmitteln angestellten, negativ verlaufenden Versuchen sollen hier nur die Versuche mit alkoholischer Jodlösung erwähnt werden, weil diese beim Hydroprotopin zu einem wichtigen Resultat führten.

a) Oxydation des Protopins mit alkoholischer Jodlösung.

G a e b e l hatte schon mitgeteilt, daß alkoholische Jodlösung auf Protopin nicht einwirkt. Wenn man längere Zeit, etwa

40 Stunden, mit überschüssigem Jod erhitze, setzte sich nach dem Erkalten eine Krystallschicht ab, die untersucht werden mußte. Es wurden zu diesem Zweck die Krystalle von der alkoholischen Lösung getrennt, in Wasser gelöst und, da die Krystalle scheinbar durch Perjodide schwarz gefärbt waren, mit schwefliger Säure bis fast zur Entfärbung behandelt. Die Lösung wurde zuerst mit Aether ausgeschüttelt, der sich etwas rot färbte, darauf mit Chloroform. Der Rückstand der Chloroformlösung löste sich in Wasser und krystallisierte aus dieser Lösung in Form von weißen Warzen aus. Der Umstand, daß die wässrige Lösung dieser Krystalle aus saurer Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt werden konnte, und mit Ammoniak in verdünnter Lösung keine Fällung von Protopin eintrat, ließ zuerst den Gedanken nicht aufkommen, daß sich ein Salz des Protopins gebildet haben könnte. Bald wurden aber die Warzen als Protopinjodhydrat erkannt. Es mußte das Jod bei der langen Erhitzung den Alkohol oxydiert haben, wobei das Jod zu Jodwasserstoffsäure reduziert wurde und das schwerlösliche Jodid sich bildete.

Zur Bestätigung wurde durch Neutralisation von Protopin mit Jodwasserstoff das Protopinjodhydrat hergestellt. Das Salz wurde aus Wasser umkrystallisiert, aus dem sich die Warzen an den Wandungen und an der Oberfläche ausschieden. Unter dem Mikroskop sah man aus den Warzen deutlich an verschiedenen Stellen kleine Prismen hervorragen. Das Salz war löslich in Aceton, Alkohol, Wasser und konnte aus wässriger Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt werden.

b) Oxydation des Hydroprotopins mit alkoholischer Jodlösung.

Wurde eine alkoholische Lösung von Hydroprotopin mit geringen Mengen Jod versetzt, so trat bald eine Entfärbung ein. Daher wurde Hydroprotopin mit überschüssigem Jod etwa 4 bis 5 Stunden erhitzt, der Alkohol vertrieben und mit schwefliger Säure das unverbrauchte Jod entfernt. Beim Ausschütteln aus alkalischer Lösung mit Aether konnten die typischen Warzen des Protopins, die etwas über 200° schmolzen, erhalten werden. Bei längerer Einwirkung von Jod scheint teilweise eine andere Zersetzung vor sich zu gehen.

Durch diesen Versuch wurde am überzeugendsten bewiesen, daß die Formel von Hopfgartner für das Hydroprotopin, die zwei Kohlenstoffatome weniger als Protopin zeigt, nicht stimmen kann.

(Schluß folgt.)

c) Oxydation des Protopinmethins mit
Kaliumpermanganat.

Aus dreimal drei Gramm Protopin wurde die Methinbase dargestellt und diese, so wie sie nach dem Abdampfen des Aethers heraus kam, zur Oxydation benutzt. Die Oxydation wurde in drei Portionen in folgender Weise ausgeführt: 2,5 g rohe Methinbase wurden in etwa 50 ccm Aceton, das über Kaliumpermanganat destilliert war, gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei Zimmertemperatur ganz allmählich fein gepulvertes Kaliumpermanganat zugesetzt und mit einem Rührwerk die Mischung in Bewegung gehalten. Die erste Menge Permanganat brauchte einige Zeit bis zur Entfärbung, dann ging aber das Verschwinden der roten Färbung ziemlich schnell. Es wurden auf die angegebene Menge Protopinmethin etwa 3 g Kaliumpermanganat zugegeben, in den beiden anderen Fällen etwa äquivalente Mengen. Mit der Oxydation wurde immer erst aufgehört, wenn die rote Farbe eine längere Zeit bestehen blieb. Die Acetonmutterlauge (α) wurde von dem Braunsteinniederschlag (β) abgesaugt.

α) Die Acetonmutterlauge lieferte nach dem Abdestillieren einen sirupösen Rückstand, der wieder in etwas Aceton gelöst und im Scheidetrichter mit alkalischem Wasser verdünnt wurde. Nach dem Ausschütteln mit Aether und nachher mit Chloroform wurde ein basischer Körper erhalten. Die ausgeätherte Lösung wurde sauer gemacht, wobei nur eine leichte Trübung eintrat. Der Aether nahm diese Säure auf, der Rückstand aus der Aetherlösung wurde zu der Säure gegeben, die aus dem Braunsteinniederschlag erhalten wurde.

Der rohe basische Körper gab zwar in seiner sauren Lösung mit Jodkalium und mit Salpetersäure Niederschläge, doch eigneten sich diese Salze nicht zum Umkrystallisieren. Ebenso wenig konnte eine Reinigung über das Sulfat ausgeführt werden, da auch dieses schlecht krystallisiert zu erhalten war. Durch öftere Lösung in Schwefelsäure und Ausschütteln mit Chloroform aus alkalischer Lösung konnte der Körper oder wohl vielmehr das Gemisch ebenfalls nicht zur Krystallisation gebracht werden. Eine Reinigung wurde deshalb durch fraktionierte Fällung mit Goldchloridlösung vorgenommen. Sämtliche ausgeschüttelten Rückstände wurden in Salzsäure gelöst und mit einer dünnen, mit Salzsäure versetzten Goldchloridlösung gefällt. Die erste Fällung sah noch braun aus, die zweite und dritte Fällung wurde immer heller. Die Goldsalze wurden abgesaugt, zur Reinigung in Alkohol gelöst und heißes Wasser bis zur Trübung zugesetzt. In den so gereinigten Goldsalzen

wurde das Gold folgendermaßen bestimmt, um den basischen Körper unverändert zurückzuerhalten. Das bis zum konstanten Gewicht getrocknete Goldsalz wurde in wenig Alkohol gelöst, mit Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das Goldsulfid wurde durch ein aschefreies Filter filtriert und darin das Gold durch Veraschung bestimmt.

Fällung 1: 0,5040 g lieferten 0,1028 g Gold = 20,4% Au.

Fällung 2: 0,3380 g lieferten 0,0662 g Gold = 19,6% Au.

Fällung 3: 0,0952 g lieferten 0,0192 g Gold = 20,0% Au.

Aus der Mutterlauge schied sich nach dem Einengen noch etwas Goldsalz ab.

Fällung 4: 0,3320 g lieferten 0,0910 g Gold = 27,4% Au.

Aus der vom Goldsulfid abfiltrierten Flüssigkeit konnten die geringen Mengen des basischen Körpers leider auch nicht in gut krystallisierter Form erhalten werden, so daß eine weitere Bearbeitung vorläufig mit dem wenigen Material nicht möglich war. Was die Goldbestimmung anbetrifft, so läßt sich daraus noch kein Schluß ziehen. Die vierte Goldbestimmung aus der Mutterlauge nähert sich dem Wert, den eine unveränderte Methinbase oder Protopin aufweisen würden. Auch die Resultate der Goldbestimmungen der Fällungen 1—3 lassen sich noch nicht erklären. Sollte sich aus der Methinbase ein Körper gebildet haben, in dem eine Karboxylgruppe sich laktonartig mit dem Stickstoffatom verknüpft hätte, und bildete dieser Körper ein anormales Goldsalz, so würde sich ein Wert von 17,2% Au berechnen.

β) Der Braunsteinniederschlag bestand voraussichtlich aus einem Gemisch von Mangandioxyd und dem Kaliumsalz der entstandenen Säure. Er wurde mehrmals mit heißem Wasser und einigen Glasperlen geschüttelt. Nach dem Absaugen und Auswaschen wurde das gelbliche, klare, alkalisch reagierende Filtrat etwas eingengt und zuerst alkalisch mit Aether ausgeschüttelt. Es blieb nur ein geringer Rückstand nach dem Verdunsten des Aethers. Beim Ansäuern der Flüssigkeit mit Schwefelsäure fiel ein reichlicher Niederschlag, der zuerst mit Aether ausgeschüttelt, dann mit Aether im Perforator bis zur Erschöpfung ausgezogen wurde. Die rohe Säure war löslich in Alkohol, Benzol, Essigäther, Eisessig, etwas schwerer in Aether und in heißem Wasser. Aus keinem Lösungsmittel konnte sie krystallinisch erhalten werden.

Zur Reinigung wurde die Säure in das Baryumsalz dadurch übergeführt, daß sie mit Baryumkarbonat solange in wässriger Lösung digeriert wurde, bis die Lösung neutral reagierte. Das

Baryumsalz resultierte beim Einengen als blättchenförmige dünne Lamellen, aus der Lösung konnte mit Alkohol noch ein reichlicher gelatinöser Niederschlag erhalten werden. Eine Baryumbestimmung eines so gefällten Produktes ergab 32,8% Ba. Der Wert liegt in der Mitte zwischen dem für Hydrastsäure berechneten und dem einer einbasischen Säure, die den Benzolring, eine Methylenoxydgruppe und vielleicht noch eine Methylgruppe enthält. Daß ein Säuregemisch vorliegen konnte, erklärte schon die mangelhafte Krystallisationsfähigkeit. Die Lösung der Baryumsalze wurde deshalb fraktioniert mit Alkohol gefällt. Die so erhaltenen Niederschläge wurden wieder gelöst, mit Phosphorsäure die Säure in Freiheit gesetzt und dann die Flüssigkeit mit Aether perforiert. Die aus der Perforation der Mutterlauge erhaltene Säure konnte zuerst krystallisiert erhalten werden. Wird der Aetherrückstand mit Eisessig angerieben und nach dem Verdunsten in Essigäther gelöst, so schieden sich feine dünne Nadelchen aus, die nach öfterem Umkrystallisieren aus Essigäther bei 188° unter Aufschäumen schmolzen. Das dabei gebildete Anhydrid schmolz nach dem Erstarren bei 174°. Methylenoxydgruppen konnten nachgewiesen werden, die Säure erwies sich als stickstofffrei. Durch alle diese Angaben charakterisiert sich diese Säure als Hydrastsäure, deren Bildung ja auch von vornherein erwartet werden mußte. Da mir nur mehrere Zentigramm zur Verfügung standen, so konnten weitere Identitätsprüfungen noch nicht ausgeführt werden.

D. Anhang.

Kryptopin.

Kryptopin, das mit dem Protopin zusammen aus dem Opium gewonnen wird, ist vor kurzer Zeit erst von Pictet und Kramers¹⁾ näher beschrieben und untersucht worden. Aus den dort gemachten Angaben tritt die chemische Verwandtschaft des Kryptopins mit dem Protopin schon recht deutlich hervor.

1. Kryptopin löst sich ebenso wie Protopin leicht in Chloroform, weniger in Alkohol, sehr schwer in Aether, gar nicht in Wasser und Alkalien.

2. Eine Phenolgruppe konnte in beiden Alkaloiden nicht nachgewiesen werden.

3. Ebensowenig eine alkoholische Hydroxylgruppe.

4. Beide Alkaloide lieferten kein Oxim.

¹⁾ Berichte 43, 1329 (1910).

5. In beiden Alkaloiden ist eine Methylenoxydgruppe vorhanden.

6. Nach pharmakologischen Untersuchungen gehört Kryptopin in die Protopingruppe.

Es unterscheiden sich die beiden Alkaloide dadurch, daß Kryptopin zwei Methoxygruppen enthält, die, wie es im theoretischen Teil näher erörtert wurde, eine Methylenoxydgruppe des Protopins vertreten.

Pictet und Kramers vermuten, daß „vielleicht das fünfte Sauerstoffatom an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, in ähnlicher Weise wie im Narkotin und Hydrastin“. In diesen beiden Alkaloiden handelt es sich aber um eine Laktongruppe, für die zwei Sauerstoffatome erforderlich wären. An ein indifferentes Sauerstoffatom, wie es im Morphin vorliegt, zu denken, scheint mir nach den Reaktionen des Protopins ausgeschlossen.

Um meine Vermutung, daß im Protopin zwei Methylenoxydgruppen vorhanden wären, zu stützen, mußten einige eigene Versuche mit dem Alkaloid Kryptopin vorgenommen werden, durch die die Verwandtschaft der beiden Alkaloide noch deutlicher erkannt wurde.

Pictet und Kramers geben an, da sie mit Zinn und Salzsäure keine Einwirkung erhalten haben, daß Kryptopin von naszierendem Wasserstoff nicht angegriffen werde. Analog der Reduktion des Protopins konnte aber Kryptopin glatt zu „Hydrokryptopin“ reduziert werden:

1 g Kryptopin wurde in 25 ccm verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit Wasser auf etwa 200 ccm verdünnt, so daß in der Kälte alles gelöst blieb. Dazu wurde in kleinen Portionen 200 g 5%iges Natriumamalgam gegeben. In der Kälte schieden sich sehr bald große, weiße Flocken aus, die durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst wurden. Weiterhin genügte die Reaktionswärme, um nichts ausscheiden zu lassen. Natürlich muß die Lösung durch öfteren Zusatz von Schwefelsäure sauer gehalten werden. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde filtriert, mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der auf etwa 30 ccm eingedampfte Aether wurde langsam verdunstet, wodurch schöne, weiße Kryställchen erhalten wurden, die bei 182—183° ohne Aufschäumen schmolzen.

Dieses „Hydrokryptopin“ gab nun dieselben Reaktionen, wie das Hydroprotopin. Wurde Kryptopin mit Benzoylchlorid erwärmt, so färbte es sich ebenso wie Protopin gelb oder rot. Hydrokryptopin blieb mit Benzoylchlorid farblos. Es entstand eine Lösung, die nach

etwa 10 Minuten Erwärmen im Wasserbade, also etwas später wie bei Hydroprotopin, kleine Kryställchen ausschied. Nach dem Erkalten wurde Aether zugesetzt, nach der Klärung abgesaugt und mit Aether nachgewaschen. Die Kryställchen waren in Wasser löslich, ihre Lösung gab mit Silbernitrat Fällung von Chlorsilber, Natronlauge gab keine Trübung mehr. Aus der Lösung nahm beim Ausschütteln Aether nichts auf. Mit Chlorammon konnten die Krystalle ausgesalzen werden. Es war also auch hier das Chlorid einer quartären Base entstanden.

Das *Reduktionsprodukt* zeigte folgende Färbungen:

1. *Konzentrierte Schwefelsäure* färbte rotviolett, über Rotbraun allmählich schmutzig grau, vom Rande her blau, später ganz blau.

2. *Fröhde's Reagens* färbte violett, allmählich schmutzig grauviolett, später vom Rande her grün, bald ganz dunkelgrün.

Das *Chlorid der quartären Base* färbte sich durch

1. *konzentrierte Schwefelsäure* nicht, bei viel Substanz ganz schwach rosa.

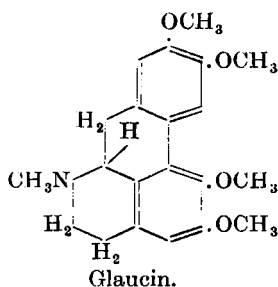
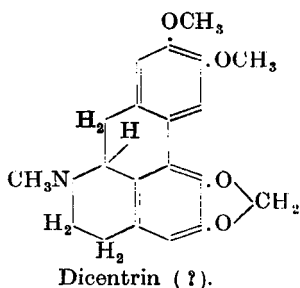
2. *Fröhde's Reagens* rein gelb, bald vom Rande her blau (beim Umrühren natürlich grün), später ganz blau.

Nach diesen Untersuchungen, die ich wegen der Aufklärung der Methylenoxydgruppen des Protopins ausführen mußte, kann wohl kaum ein Zweifel mehr an der chemischen Uebereinstimmung der beiden Alkaloide — abgesehen von den Seitenketten — sein. Die Erforschung der chemischen Konstitution des Kryptopins fällt somit mit der des Protopins zusammen. Ich darf mir wohl vorbehalten, in Hinblick auf diese Erfolge die Resultate, die das Studium des Protopins weiter ergeben wird, auf das Kryptopin anwenden zu dürfen.

Die Frage, an welcher Stelle die beiden Methoxylgruppen im Kryptopin stehen, wird sich vorläufig noch nicht entscheiden lassen. Brown und Perkin¹⁾ haben bei der Oxydation des Kryptopins Metahemipinsäure erhalten. Wenn bei der Oxydation der Isochinolinring sich gespalten hätte, so entspräche die Bildung der Metahemipinsäure im Kryptopin genau der Bildung der Hydrastsäure im Protopin, und die Methoxylgruppen ständen als Seitenketten im Isochinolinring, andererseits die eine Methylenoxydgruppe des Kryptopins im freien Benzolring. Hat sich aber die Metahemipinsäure aus dem freien Benzolring gebildet, so müßte man

¹⁾ Proc. Chem. Soc. (1891), 166.

die Seitenketten dort in anderer Stellung annehmen, als es beim Protopin vorgeschlagen wurde. Sie könnten dann etwa so angeordnet sein, wie im Dicentrin und Glaucin angenommen wird. Diese beiden Alkaloide kommen mit dem Protopin zusammen in Fumariaceen vor.



In diesem Falle könnte sich die Hydrastsäure beim Protopin aus beiden Ringsystemen gebildet haben. Die Arbeit der englischen Forscher ist nur in den Proceedings veröffentlicht, wo Einzelheiten nicht zu ersehen sind. Man wird also die Entscheidung über die Stellung der verschiedenen Seitenketten im Kryptopin vertagen müssen, bis aus diesem Alkaloid nochmals eine Säure als Oxydationsprodukt erhalten wird.