

833. F. Schlemmer und A. Gempp:

Die Alkaloide von *Sanguinaria canadensis*.

(Aus dem Institut für Pharmazeutische Arzneimittellehre der Universität München.)

Eingegangen am 8. Juni 1938.

Zu den Pflanzen, die Jahrhunderte lang eine sehr erfolgreiche arzneiliche Verwendung gefunden hatten, dann jedoch fast ganz in Vergessenheit gerieten, gehört das Schöllkraut. Im Rahmen einer größeren Gemeinschaftsarbeit sollte untersucht werden, ob diese alte deutsche Heilpflanze nicht berufen ist, wieder in den Arzneischatz aufgenommen zu werden. Nach den heutigen Erkenntnissen kommen als die Hauptträger einer evtl. vorliegenden therapeutischen Wirksamkeit vornehmlich eine Reihe von Alkaloiden in Frage, die jedoch in ihren Einzelwirkungen bisher noch wenig erforscht sind. Es erwies sich deshalb als notwendig, die im Schöllkraut vorkommenden Pflanzenbasen zunächst präparativ herzustellen. In der Literatur sind folgende Chelidoniumalkaloide beschrieben: Chelidonin (Stylophorin), Homochelidonin, Oxychelidonin, Methoxychelidonin, Sanguinarin (Pseudochelerythrin), Chelerythrin, Protopin, α - und β -Allokryptopin sowie Spartein und Berberin. Als die wichtigsten erscheinen Chelidonin, Chelerythrin und Sanguinarin, in zweiter Linie Protopin, α - und β -Allokryptopin. Den anderen Alkaloiden kommt offenbar zunächst eine geringere Bedeutung zu.

Das Chelidonin ließ sich im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen aus der Schöllkrautwurzel ohne Schwierigkeit in reiner Form und in genügenden Mengen gewinnen. Anders lagen die Verhältnisse schon bei Chelerythrin und Sanguinarin und ebenso bei Protopin, sowie α - und β -Allokryptopin, die verhältnismäßig nur wenig konzentriert im Schöllkraut vorkommen. Da jedoch auch diese Alkaloide in größerer Menge dargestellt werden sollten, erschien als ein günstiger Ausweg hierfür die Heranziehung einer anderen Droge, in der die genannten Nebenalkaloide des Schöllkrautes in größerer Menge vorhanden sind. Diese Droge ist die kanadische Blutwurz: *Sanguinaria canadensis*. Die Reindarstellung der genannten Alkaloide aus dieser Droge lieferte somit die Ausgangsstoffe für die weitere Bearbeitung des Schöllkrauts und führte zu dem Erfolge, daß ein bisher in der Blutwurz nicht beobachtetes Alkaloid, das Oxyanguinarin, darin gefunden werden konnte.

Die aufgeführten Alkaloide, die also zugleich im Schöllkraut und in der Blutwurz vorkommen, sind schon wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen, worüber zunächst kurz berichtet werden soll.

Zu den ältesten Autoren, welche die Sanguinariawurzel und ihre Inhaltsstoffe bearbeiteten, gehören P r o b s t¹⁾, D a n a²⁾, W a g n e r³⁾,

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 29, 123; 31, 250 (1839).

²⁾ Magazin f. Pharm. 23, 125 (1828).

³⁾ Vierteljahrsschrift f. prakt. Chem. 6, 254

Schiel⁴⁾ und Pölex⁵⁾). Diese Forscher beschäftigten sich in der Hauptsache mit dem Alkaloid Chelerythrin, während Naschold⁶⁾ sowie Schiel⁷⁾ und Dana⁸⁾ das Alkaloid Sanguinarin einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Trotzdem noch eine Reihe anderer Forscher über die Sanguinariawurzel und das Schöllkraut arbeiteten, gelang es erst König⁹⁾, den Beweis zu liefern, daß Sanguinarin und Chelerythrin zwei verschiedene Alkaloide sind. Außerdem isolierte König aus der Blutwurzel die Alkaloide Protopin und Allokryptopin. Er gab der gelb kristallisierenden Base den Namen Chelerythrin und dem rote Salze bildenden Alkaloid den Namen Sanguinarin. Das mit Ammoniak nicht fällbare Alkaloid erwies sich mit dem von Selle¹⁰⁾ in *Chelidonium majus* gefundenen β -Homochelidonin, dem heutigen α -Allokryptopin, identisch.

Als Tietz¹¹⁾ die von König begonnenen Arbeiten fortsetzte und nachprüfte, konnte er dessen Angaben bestätigen.

Eine eingehende Arbeit über die Alkaloide von *Sanguinaria canadensis* wurde von Schmidt und Fischer¹²⁾ im Jahre 1901 veröffentlicht.

K. H. Bauer und Hedinger¹³⁾ und später Gadamer und Stichel^{13a)} stellten fest, daß reines Sanguinarin keine Methoxylgruppe enthält, ein Befund, der bei der Trennung der Alkaloide vorteilhaft zur Anwendung kommen kann.

Gadamer und seine Schüler¹⁴⁾ fanden, daß sehr nahe genetische Beziehungen zwischen Chelidonin $C_{20}H_{16}O_5N$ und Sanguinarin $C_{20}H_{14}O_4N.OH$ sowie Homochelidonin $C_{21}H_{23}O_5N$ und Chelerythrin $C_{21}H_{18}O_4N.OH$ bestehen.

Da die Konstitution des Chelidonins durch die Arbeiten von v. Bruchhausen und Bersch¹⁵⁾ sowie Späth und Kuffner¹⁶⁾ mit hinreichender Sicherheit geklärt ist, war auch die Konstitution des Sanguinarins unter Berücksichtigung der experimentellen Ergebnisse von Gadamer geklärt.

Fischer¹⁷⁾ machte die Feststellung, daß die von König mit β - und γ -Homochelidonin bezeichneten Basen als stereoisomere Alkaloide aufzufassen sind, die heute, nach einem Vorschlag von Gadamer¹⁸⁾ als α - und β -Allokryptopin bezeichnet werden.

⁴⁾ J. prakt. Chem. 67, 61.

⁵⁾ Arch. Pharmaz. 16, 77.

⁶⁾ J. prakt. Chem. 106, 385. — Z. ges. Chem. 19, 1870.

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 43, 233 (1842).

⁸⁾ Magazin f. Pharmaz. 23, 125 (1928).

⁹⁾ G. König, Inaugural-Diss., Marburg, 1890.

¹⁰⁾ Arch. Pharmaz. 228, 443 (1890).

¹¹⁾ Inaugural-Diss., Marburg, 1891.

¹²⁾ Arch. Pharmaz. 239, 409 (1901).

¹³⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 258, 167 (1920).

^{13a)} Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 262, 488 (1924).

¹⁴⁾ Arch. Pharmaz. 258, 160 (1920). — Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 262, 248, 490 (1924).

¹⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 2520 (1930).

¹⁶⁾ Ebenda 64, 370 (1931).

¹⁷⁾ Arch. Pharmaz. 239, 409 (1901).

¹⁸⁾ Ebenda 257, 298 (1919).

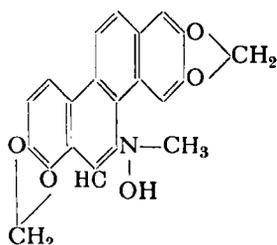
Im Jahre 1912 stellte Dankwort¹⁹⁾ die nahe Verwandtschaft zwischen der Konstitution des Protopins und Kryptopins fest. Durch eingehende Arbeiten von Perkin jr.²⁰⁾ wurde die Konstitution des Protopins und Kryptopins ermittelt.

Die Basen Sanguinarin und Chelerythrin sind weitgehend dehydrierte quaternäre Ammoniumbasen, die intensiv gefärbte Salze bilden. Auch auf experimentellem Wege ist Chelidonin in Sanguinarin und α -Homochelidonin in Chelerythrin unter Abspaltung eines Moleküls Wasser und Dehydrierung unter Austritt von 4 Atomen Wasserstoff umgewandelt worden²¹⁾.

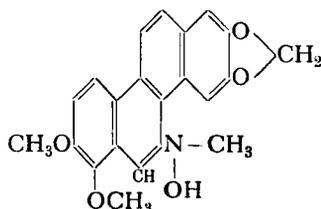
Sanguinarin kommt hauptsächlich in der Blutwurzel vor. Das reine Alkaloid zeigt, aus alkoholfreiem Äther umkristallisiert, einen Schmp. von 242 bis 243°. Es löst sich in den meisten organischen Lösungsmitteln, wobei die Lösung eine blauviolette Fluoreszenz zeigt.

Chelerythrin²²⁾ wird durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol und Essigester in farblosen, 1 Mol Kristallwasser enthaltenden Kristallen gewonnen. Fp. = 207°. Es ist gegen Luft sehr empfindlich, ist leicht löslich in Chloroform und Benzol, schwer in Alkohol, Äther, Azeton, Essigester und Methylalkohol. Die Salze des Chelerythrins sind intensiv eigelb gefärbt. Die freie Ammoniumbase ist nicht existenzfähig und geht sofort in die durch Ammoniak fällbare, farblose Karbinolbase über. Sanguinarin und Chelerythrin zeichnen sich von den anderen Alkaloiden, welche hier beschrieben werden, dadurch aus, daß sie mit Blausäure Pseudozyanide bilden, die in verdünnten Säuren unlöslich sind. Dieses charakteristische Verhalten ist deshalb von besonderer Wichtigkeit bei der Trennung der Alkaloide, weil die Pseudozyanide bildenden Basen in einfacher Weise von den anderen Alkaloiden getrennt werden können.

Für die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin gelten folgende Formeln:



Sanguinarin $C_{20}H_{14}O_4N \cdot OH$
(Pseudochelerythrin)



Chelerythrin $C_{21}H_{18}O_4N \cdot OH$

Die Alkaloide Protopin und Kryptopin sind Abkömmlinge eines Di-iso-chinolins. Aus Alkohol kristallisiert das Protopin in Nadeln

¹⁹⁾ Arch. Pharmaz. **250**, 610 (1912).

²⁰⁾ J. chem. Soc., London **109**, 815 (1916); **113**, 492, 722 (1918).

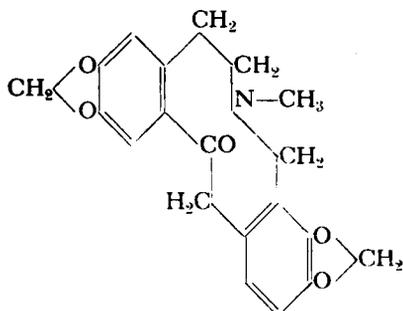
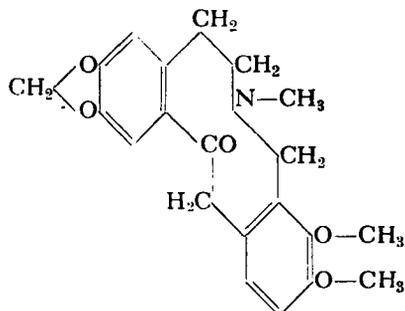
²¹⁾ J. Gadamers und A. Stickels, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **262**, 498 (1924).

²²⁾ E. Späth und F. Kuffner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **64** 370 (1931).

vom Schmp. 208°. Es ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, Azeton, Benzol und Ammoniak, leicht löslich in Chloroform. Die Chlorhydratprismen sind in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich.

α -Allokryptopin kristallisiert in bei 159 bis 160° schmelzenden, monoklinen Prismen und bildet farblose Salze.

Das β -Allokryptopin kristallisiert in $\frac{1}{2}$ Mol Alkohol enthaltenen Nadeln vom Schmp. 170 bis 171°. Für die Alkaloide Protopin und Allokryptopin gelten folgende Strukturformeln:

Protopin $C_{20}H_{19}O_5N$ Allokryptopin $C_{21}H_{23}O_5N$

Für die präparative Herstellung der Alkaloide wurden Proben der Blutwurzel zunächst, dem Vorschlage früherer Autoren folgend, auf saurem Wege in folgender Weise bereitet. Eine größere Menge mittelfein gemahlener Blutwurzel wurde mit 10% essigsäurem Alkohol erschöpfend perkoliert und das anfallende Perkolat im Kreislaufverdampfer solange eingengt, bis ein zähflüssiger, schwarzer Extrakt zurückblieb.

Schon hier war es erforderlich, um eine erfolgreiche Darstellung der Alkaloide durchführen zu können, die Harze und sonstige Begleit- und Ballaststoffe zur Ausscheidung zu bringen.

Zunächst wurde durch Zusatz von viel Wasser zu dem Extrakt eine beträchtliche Menge von Harzen ausgeschieden. In der filtrierten, wässrigen Lösung wurden die Alkaloide mittels Na_2CO_3 in Freiheit gesetzt und mit Chloroform, in welchem sie sich quantitativ lösten, aufgenommen. Da die Chloroformlösung noch stark verunreinigt war, wurde diese durch eine mit Aluminiumoxyd gefüllte Röhre filtriert, in der Annahme, die Harze würden an der Aluminiumoxydschicht adsorbiert werden. Um die Alkaloide quantitativ in das Filtrat zu bekommen, mußte längere Zeit nachgewaschen werden, was zur Folge hatte, daß ein Teil der adsorbierten Harzstoffe wieder herausgelöst wurde. Da weder durch Zusatz von Wasser zum Extrakt noch durch Anwendung von Aluminiumoxyd als Adsorptionsmittel eine quantitative Trennung zwischen Alkaloiden und Harzen ermöglicht werden konnte, wurde das nicht stark eingengte Filtrat der Alkaloide mit 5%iger Essigsäure versetzt und

durch Erhitzen das Chloroform zum Verdampfen gebracht. Die Alkaloide lösten sich leicht als Azetate, während eine größere Menge Harze zur Abscheidung kam.

In Anlehnung an bereits bekannte Verfahren wurden in der essigsäuren filtrierten Lösung die Alkaloide Sanguinarin, Chelerythrin sowie Protopin mit Ammoniak gefällt. Hierbei bietet Protopin insofern eine Schwierigkeit, als es zwar mit Ammoniak fällbar, aber in überschüssiger ammoniakalischer Lösung etwas löslich ist. Es ist deshalb mit konzentrierten Lösungen zu arbeiten und es darf nur wenig Ammoniak im Überschuß zugesetzt werden, da sonst größere Mengen von Protopin wieder in Lösung gehen. Die mit Ammoniak ausgefallenen Alkaloide wurden abgenutscht und das Nutschenfiltrat nach starkem Einengen im Kreislaufverdampfer mit Ammoniak stark alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Chloroformrückstandes wurde reines α -Allokraptopin gewonnen, das mit Ammoniak nicht fällbar ist.

Die Alkaloide des Nutschenrückstandes wurden zur weiteren Reinigung in Chloroform aufgenommen und durch Zusatz von verdünnter Salzsäure zu der Chloroformlösung und Verdampfen des Chloroforms in die Chloride verwandelt, welche wegen ihrer Schwerlöslichkeit beim Abkühlen der Lösung auskristallisierten. Durch Zusatz von heißem Wasser wurden sie wieder in Lösung gebracht.

In der roten Lösung wurden Sanguinarin und Chelerythrin von Protopin getrennt. Als Grundlage für diese Trennung diente die von Karrer²³⁾ beschriebene Erscheinung, daß Sanguinarin und Chelerythrin mit Kaliumzyanid in verdünnten Säuren unlösliche Pseudozyanide bilden, wogegen die andern Alkaloide normale Zyanide bilden, die sich beim Ansäuern wieder lösen. Nach dem Fällen mit Kaliumzyanid wurde wieder angesäuert, wobei sich Protopin wieder löste, das sich nach dem Abfiltrieren der Pseudozyanide des Sanguinarins und Chelerythrins im Filtrat wieder vorfand. Dieses wurde stark eingengt und nach starkem Alkalisieren mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren des Chloroformrückstandes aus Essigester wurde reines Protopin erhalten.

Im weiteren Verlauf der Aufarbeitung wurde der Versuch unternommen, die Pseudozyanide des Sanguinarins und Chelerythrins durch fraktionierte Kristallisation aus Azeton, das sich nach den Angaben von Späth²⁴⁾ gut bewährt hatte, zu reinigen, und, wenn möglich, zu trennen. Durch Anwendung dieses Verfahrens konnte eine weitgehende Reinigung sowie eine allmähliche Trennung der beiden Alkaloide erhalten werden. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde ein Teil der Pseudozyanide durch Anwendung von konzentrierter Salzsäure in ihre Chloride verwandelt und aus diesen der übrige Teil in die Nitrate übergeführt. Durch fraktionierte Kristallisation dieser Salze konnte eine weitgehende Trennung von Sanguinarin und Chelerythrin, in geringen Mengen auch die Reindarstellung der einzelnen Alkaloide, erzielt werden. Aber gerade hierin, bezüg-

²³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **50**, 2117 (1917).

²⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **64**, 1124 (1931).

lich der Ausbeute an reinen Stoffen, befriedigte das eingeschlagene Verfahren nicht, so daß versucht wurde, durch alkalische Extraktion günstigere Verhältnisse zu schaffen.

Bei dieser Gelegenheit wurde ein bis jetzt in der *Sanguinaria*-wurzel noch nicht beschriebenes Alkaloid gefunden. Deshalb soll die Aufarbeitung des alkalischen Extraktes, die zur Auffindung des *Oxysanguinarins* führte, etwas ausführlicher mitgeteilt werden.

3.5 kg grob gepulverte Blutwurzel wurden mit 1.2 Liter 30%iger Natronlauge und so viel Wasser versetzt, daß eine mazerationsfähige Masse entstand. Dann wurde 6mal mit so viel Chloroform extrahiert, daß das Chloroform das Extraktionsgut gerade bedeckte. Nach 1- bis 2tägigem Stehen wurde abgesaugt und von neuem mazeriert. Die vereinigten Chloroformauszüge ergaben nach dem Abdestillieren des Hauptteiles des Chloroforms schmierige, schwarze Massen, die auf große Bleche ausgestrichen wurden, um eine große Oberfläche zu schaffen. Im Vakuumtrockenschrank wurden die letzten Reste des Chloroforms entfernt, so daß schließlich eine grauschwarze, pulverisierbare Masse zurückblieb. Aus der in Arbeit genommenen Wurzelmenge wurden 225 g Trockenextrakt gewonnen. Auf die Wurzel umgerechnet, entspricht dies einem Extraktgehalt von 6.43%.

Von diesen 225 g Rohextrakt wurden 150 g in 30%iger Essigsäure gelöst und anschließend mit viel Wasser verdünnt. Es schied sich ein brauner, harzartiger, unlöslicher Rückstand aus. Die rote, filtrierte Lösung gab auf Zusatz von 25prozentigem Ammoniak im Überschuß eine starke, grau gefärbte Fällung, die auf der Nutsche gesammelt wurde. Nach den bisherigen Kenntnissen sollte diese aus Sanguinarin, Chelerythrin sowie geringen Mengen Protopin bestehen.

Der noch feuchte Nutschenrückstand wurde in einen Scheidetrichter gebracht und mit Chloroform so lange ausgeschüttelt, bis eine Probe der Chloroformlösung nach dem Verdunsten des Chloroforms, in verd. Schwefelsäure aufgenommen, mit Mayers Reagens keine Fällung mehr ergab. Die wässrige Lösung, welche beim Ausschütteln des noch feuchten Niederschlages mit Chloroform entstand, wurde mit dem Filtrat aus der Ammoniakfällung, das auf α - und β -Allokryptopin sowie auf Protopin untersucht wurde, vereinigt.

Die Chloroformlösung, in welcher die Alkaloide Sanguinarin und Chelerythrin vermutet wurden, zeigte eine braunschwarze Farbe. Die Flüssigkeitsmenge betrug 2 Liter.

In der Folge wurde versucht, die harzigen und sonstigen Begleitstoffe der Alkaloide aus der Chloroformlösung auszuschcheiden, indem letztere durch eine mit Aluminiumoxyd Merck gefüllte Röhre filtriert wurde. Die Höhe der Aluminiumoxydschicht betrug 56 cm und ihr Durchmesser 6.2 cm.

An der Oberfläche der Aluminiumoxydschicht konnte die Adsorption von schwarzen Stoffen beobachtet werden. Unterhalb dieser etwa 5 cm breiten Schicht trat eine gelbe Zone auf, die erst wenig breit war und schnell nach unten abströmte. Nachdem der obere Rand der gelben Schicht etwa 25 cm tief gewandert war, bewegte sich dieser nur noch sehr langsam, während der untere Rand

der Zone ständig tiefer und tiefer ging, wodurch ein stetiges Breiterwerden der gelben Zone bedingt war.

Die ersten durchlaufenden Anteile waren farblos und ergaben, mit Mayers Reagens auf Alkaloide geprüft, keine Fällung.

Aber bald traten erst hellgelb gefärbte, sehr bald in Dunkelrotbraun übergehende und schließlich wieder langsam heller werdende Adsorbate auf, die, mit Mayers Reagens geprüft, eine starke Fällung zeigten.

Hier und bei einer Reihe späterer Versuche mußte festgestellt werden, daß die bei der Adsorption hellgelb abfließenden Lösungen der Alkaloide in Chloroform nach kurzem Stehen an der Luft stark nachdunkelten. Dasselbe konnte bei Lösungen der Pseudozyanide in Azeton beobachtet werden, die ebenfalls durch eine mit Aluminiumoxyd gefüllte Röhre filtriert wurden. Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser Nachdunkelung um einen oxydativen Vorgang.

Nachdem der letzte Teil der Chloroformlösung der Alkaloide eben von der Aluminiumoxydschicht aufgenommen worden war, wurden $2\frac{1}{2}$ Liter reines Chloroform zum Nachwaschen aufgegossen und anschließend noch mit 1 Liter 96%igem Alkohol nachgewaschen.

Die ersten abfließenden Anteile waren — wie bereits erwähnt — farblos und enthielten keine Alkaloide.

Als die Chloroformlösung gelb abzufließen begann, wurden zweimal je 1 Liter des Filtrats fraktioniert aufgefangen, als Adsorbate I und II bezeichnet und bis zur späteren Aufarbeitung zur Seite gestellt.

Die späteren Anteile, welche dunkel gefärbt waren, wurden vereinigt, sie sind im folgenden als Adsorbat III bezeichnet.

Die Adsorbate I und II wurden auf Sanguinarin und Chelerythrin aufgearbeitet, während aus Adsorbat III das Alkaloid Oxysanguinarin gewonnen wurde.

In dem dunkelbraun aussehenden Adsorbat III hatte sich im Gegensatz zu Adsorbat I und II bereits beim Stehen eine Kristallisation gebildet, ohne daß das Lösungsmittel zuvor eingengt werden mußte. Vielleicht wurde die Kristallisation dadurch begünstigt, daß zuletzt mit Alkohol nachgewaschen worden war. Es zeigte sich nämlich später, daß sich die Kristalle von Oxysanguinarin in Chloroform verhältnismäßig leicht lösen und durch Zusatz von Alkohol in der Chloroformlösung zur Ausfällung gebracht werden können. Auch ist es möglich, daß der Alkohol, in welchem diese Substanz nur schwer löslich ist, durch Verdrängen des Chloroforms in der Adsorptionsröhre zur Konzentration dieser Kristalle beitrug, die sich dann später wieder ausschieden.

Die unbekanntenen Kristalle lagerten sich zu charakteristischen Wolken zusammen. Im mikroskopischen Bild zeigten diese farblosen, langgestreckten, derben Kristalle eine nadelförmige Struktur und abfiltriert hatten sie eine silbergraue Farbe.

Beim weiteren Einengen des Adsorbates III trat eine vermehrte Kristallbildung ein, die beim Abkühlen der Lösung weiter zunahm.

Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform (man löst in heißem Chloroform, filtriert, engt stark ein und läßt erkalten)

wurden nahezu farblose Kristalle in reiner Form erhalten, welche sich ohne Färbung in Chloroform lösten. Die Ausbeute betrug 0.67 g.

Bei einer etwas geänderten Aufarbeitung eines auf alkalischem Wege hergestellten Extraktes aus Sanguinariawurzel wurden ebenfalls die bereits beschriebenen, bis jetzt in der Sanguinariawurzel unbekanntem Kristalle gefunden. Nachdem ein großer Teil des Harzes durch Verdünnen des in Eisessig aufgelösten Extraktes aus der Blutwurzel mit Wasser zur Ausscheidung gebracht worden war, wurden auch bei der sauren Lösung die Alkaloide mit Ammoniak gefällt, soweit diese mit Ammoniak fällbar sind. Die Fällung wurde abgenutscht, im Vakuumtrockenschrank getrocknet und anschließend in 5%iger Salzsäure gelöst. Die braunen, harzartigen, in 5%iger Salzsäure unlöslichen Massen wurden abfiltriert und in dem roten Filtrat nach dem Abdampfen mit Alkali beide Basen, Sanguinarin und Chelerythrin, als Pseudozyanide gefällt. Die abgenutschte Fällung war nach dem Trocknen im Vakuumtrockenschrank grau gefärbt. Wiederum zu Reinigungszwecken wurden 179 g Pseudozyanid in 2 Liter Chloroform gelöst und durch eine mit Aluminiumoxyd Merck gefüllte Röhre filtriert. Die Höhe der Aluminiumoxydschicht betrug 35 cm und der Durchmesser 6 cm lichte Weite. Beim Einengen der gelb gefärbten Filtrate, welche beim Stehen an der Luft nachdunkelten, traten die bereits beschriebenen silberglänzenden Kristalle des Oxysanguinarins auf. Die Lösungen wurden durch Abdestillieren des Lösungsmittels auf dem Wasserbade stark eingeeengt. Die Kristallbildung des Oxysanguinarins wurde, bevor die Pseudozyanide auszukristallisieren begannen, abfiltriert, und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Chloroform gereinigt. Die Ausbeute betrug 1.92 g. Vermutlich läßt sich die Ausbeute stark erhöhen, wenn man den alkalischen Extrakt aus der Blutwurzel direkt in Chloroform löst und an einer mit Aluminiumoxyd beschickten Röhre adsorbiert. Man wäscht dann mit Chloroform und zum Schluß mit Alkohol und kann durch Einengen der Filtrate die unbekannt Substanz gewinnen.

Die Kristalle sind gut löslich in Chloroform, weniger gut löslich in Äther, Azeton, Pyridin, Benzol, Dioxan sowie 96%igem Alkohol. Die Substanz kann deshalb aus einer Chloroformlösung durch Zusatz der letztgenannten organischen Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht werden.

Soweit festgestellt werden konnte, lösen sich die Kristalle sowohl in konzentrierten wie auch verdünnten Säuren nicht, auch dann nicht, wenn erhitzt wird.

Diese Feststellung könnte allerdings insofern zu einem Mißverständnis führen, als bei den Angaben über die Aufarbeitung der unbekannt Substanz mehrmals eine saure Lösung vorgelegen hat, in welcher die unbekannt Substanz enthalten sein mußte. Diese Feststellung, die an und für sich einen Widerspruch darstellt, ist wohl dadurch zu erklären, daß die Harze und andere Begleitstoffe sowie die Alkaloide selbst unter Umständen als Lösungsvermittler wirken, und daß erst nach Ausscheiden dieser Stoffe die Substanz in saurem Medium unlöslich wird.

Bei dem Versuch, den Stoff in verdünnter, heißer Salzsäure und Essigsäure zu lösen, wurde abfiltriert und in dem Filtrat mit Mayers Reagens auf Alkaloide geprüft. Es wurde jedoch weder eine Fällung noch die geringste Trübung erhalten.

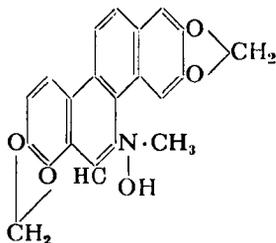
In verdünnten Laugen ist die unbekannte Substanz ebenfalls unlöslich.

Der Schmelzpunkt lag nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform und nach Sublimation im Hochvakuum zwischen 360 und 361°.

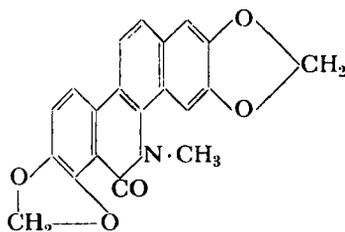
Wird eine geringe Menge der unbekanntes Substanz auf einen Nickelspatel gebracht, so kann bei vorsichtigem Erwärmen desselben das Schmelzen und Verbrennen beobachtet werden. Da nach dem Glühen auf dem Spatel kein Rückstand blieb, war sicher, daß es sich um eine rein organische Substanz handeln mußte und daß auch kein Metallsalz einer solchen vorgelegen haben konnte.

Über die Konstitution dieser unbekanntes Substanz wurde in einer Veröffentlichung, die in den Berichten der Deutschen Chemischen Gesellschaft erschien, von Ernst Späth²⁵⁾ und Mitarbeitern berichtet. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen hier nochmals kurz mitgeteilt werden.

Da die Sanguinaria-Alkaloide unter sich nahe verwandt sind, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei dem neu gefundenen Stoff ebenfalls um ein verwandtes Alkaloid handeln könnte. Der Sublimations- und Schmelzpunkt und die Unlöslichkeit in Säuren legten für die neue Verbindung, deren Analysen auf die Zusammensetzung $C_{20}H_{13}O_5N$ stimmten, eine säureamidartige Struktur nahe. Da die Verbindung keine Methoxylgruppen enthielt, auch in verdünnten Laugen unlöslich war, zog Späth für diese Substanz die Konstitution des Oxy-sanguinarins in Betracht.



Sanguinarin $C_{20}H_{13}O_4N + H_2O$

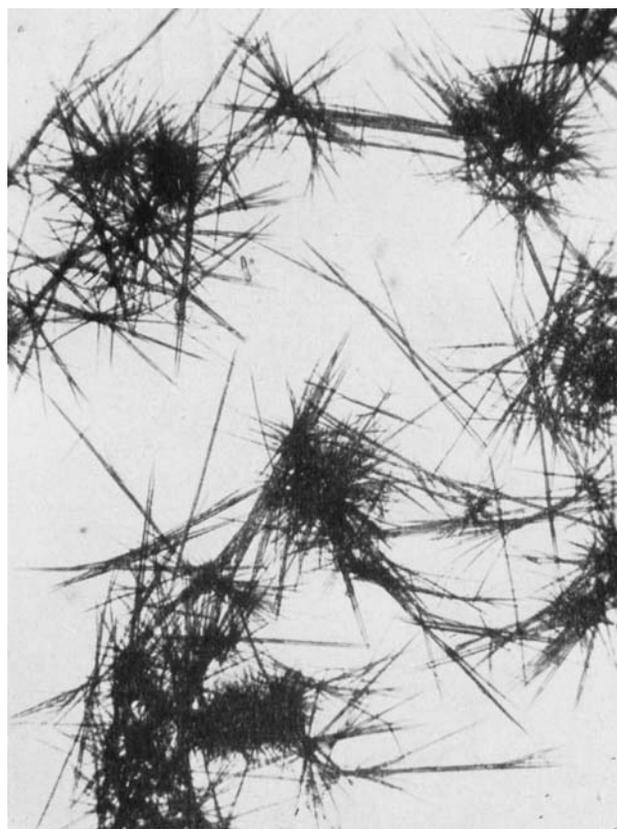


Oxy-sanguinarin $C_{20}H_{13}O_5N$

Diese Annahme war deshalb nicht unwahrscheinlich, weil das dem Chelidonin entsprechende Laktam von Gadamers und Theißens²⁶⁾ als Begleiter des Chelidonins im Schöllkraut nachgewiesen werden konnte. Diese Autoren haben auch das Oxy-sanguinarin als eine oberhalb von 225° schmelzende, nichtbasische Verbindung beschrieben, die sie aus Sanguinarin durch Einwirken

²⁵⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 70, 1677 bis 1679 (1937).

²⁶⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 262, 578 (1924).



von Alkali in der Hitze in geringer Ausbeute erhalten. Da nach dieser Darstellungsmethode keine guten Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde reinstes Sanguinarin in alkalischer Lösung zum Oxysanguinarin oxydiert. 1 g Sanguinarinnitrat wurde in 200 ccm siedendem Wasser gelöst und auf einmal eine warme Lösung von 4 g Ferrizyankalium und 2 g KOH in 100 ccm Wasser hinzugegeben und dann 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf wurde in einem schnelllaufenden Extraktor mit Chloroform völlig erschöpft, das Chloroform abgedampft und der verbliebene Rückstand 4 Stunden mit 200 ccm 1%iger wässriger Salzsäure auf dem Wasserbade erhitzt. Ein Teil des Produktes ging mit roter Farbe in Lösung, der Rest blieb ungelöst. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und getrocknet. Die Ausbeute betrug 0.68 g. Nach Sublimation im Hochvakuum ging bei 250 bis 260° ein wenig Öl über, das allmählich kristallisierte. Bei 290 bis 310° sublimierte das Oxysanguinarin in ziemlich reiner Form in einer Ausbeute von 74% der berechneten Menge. Durch Umlösen aus Chloroform wurden Kristalle erhalten, welche im Vakuumröhrchen bei 360 bis 361° schmolzen. Im Gemisch mit dem Naturprodukt wurde derselbe Schmelzpunkt erhalten. Da keine Depression eintrat, war man berechtigt anzunehmen, daß es sich bei der unbekanntenen Substanz um Oxysanguinarin handelt. Dies wurde durch eine Verbrennungsanalyse bestätigt.

5.051 mg Sbst.: 1.70 mg H₂O, 12.77 mg CO₂. — 4.517 mg Sbst.: 0.177 ccm N₂ (20°, 750 mm).
 Ber.: C 69.14. H 3.77. N 4.03.
 Gef.: C 68.95. H 3.76. N 4.50.

Oxysanguinarin als Bestandteil von *Sanguinaria canadensis* ist bisher nicht festgestellt und beschrieben worden, so daß die jetzt bekannten Inhaltsstoffe durch Zufügung von Oxysanguinarin zu ergänzen sind.

Das beigegebene Bild stellt die aus *Sanguinaria canadensis* erhaltenen Kristalle von Oxysanguinarin dar.

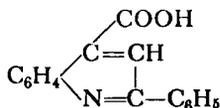
834. Benno Reichert und D. Iwanoff:

Über 3-Aryl-chinolin-4-karbonsäuren.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 18. Juli 1938.

Die von A. Nicolaier und M. Dohrn¹⁾ 1908 unter dem Namen Atophan in den Arzneischatz eingeführte und seither als Gichtmittel geschätzte 2-Phenyl-chinolin-4-karbonsäure



hat mehrfach als Modell für arzneimittelsynthetische Studien gedient.

¹⁾ Dtsch. Arch. klin. Med. 93, 331 (1908).