

Über Rhoeadin und Rhoegenin.

Von

E. SPATH, L. SCHMID und H. STERNBERG

wirkl. Mitglied der
Akademie der Wissenschaften

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

(Eingegangen am 12. 3. 1936. Vorgelegt in der Sitzung am 12. 3. 1936)

Untersuchungen über die basischen Inhaltsstoffe von *Papaver somniferum* sind in zahlreichen Mitteilungen beschrieben. Bestimmend für diese ausgedehnten Studien ist der Umstand, daß diese Alkaloide vielbenutzte Heilmittel vorstellen und ferner, daß sie aus dem Opium leicht zugänglich sind. Demgegenüber sind die Basen des Klatschmohns (*Papaver Rhoeas* L.) nur ganz untergeordnet untersucht.

Die ersten darauf bezugnehmenden Arbeiten stammen von O. HESSE¹. Er fand ein neues Alkaloid, das er Rhoeadin nannte, bestimmte den Schmp. zu 232° und die Bruttoformel zu $C_{21}H_{21}O_6N$. Neben der Beschreibung einiger Salze berichtete HESSE auch über die sehr interessante Beobachtung, daß Rhoeadin bei der Einwirkung von Säuren purpurrote Lösungen gibt. Daraus läßt sich durch Ammoniak eine andere, von ihm als isomer mit Rhoeadin befundene Base ausfällen, das bei 223° schmelzende Rhoegenin. Der auffälligste Unterschied gegenüber dem Rhoeadin besteht im Ausbleiben der Farbreaktion mit Säuren.

Nicht viel weiter führte eine Untersuchung von V. PAVESI². Er gab für das Rhoeadin den Schmp. 245—247° an, für das Rhoegenin 235—237·5° und hielt die beiden Verbindungen gleichfalls für isomer.

Vor Inangriffnahme unserer Versuche zur Konstitutionsermittlung beschäftigte uns die Frage einer möglichst schonenden und dabei quantitativen Aufarbeitung des Rohmaterials. Unter Verwertung der bei Vorversuchen gewonnenen Erfahrungen wurde ein Verfahren ausgebildet, das in der Auslaugung trockener Blütenblätter von *Papaver Rhoeas* mit 2% iger wässriger Essigsäure

¹ Ann. Supplement 4 (1865) 50; Liebigs Ann. Chem. 140 (1866) 145; 149 (1869) 35; 185 (1877) 329; Arch. Pharmaz. 228 (1890) 7.

² Atti R. Istituto Bot. Univ. Pavia 9 (1906); Chem. Zbl. 1906, I, 690.

bei 15—20°, Ausäthern des mit Bicarbonat versetzten Extraktes und Überführen der Base in wässrige Weinsäure-Lösung bestand. Diese wurde mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert und gab so 0.031 % (bezogen auf die Droge) an Rhoeadin, das nach dem Umlösen aus Chloroform-Äther und Hochvakuumsublimation im Gegensatz zu den früheren Literaturangaben bei 256—257.5° im Vakuumröhrchen schmolz. Es war rechtsdrehend, $[\alpha]_D^{17.5} = +232^\circ$ (in CHCl_3), besaß die schon von HESSE gefundene Bruttoformel $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$ und eine Methoxylgruppe.

Es war nicht ausgeschlossen, daß das Rhoeadin mit dem von GADAMER und WINTERFELD³ beschriebenen Methoxychelidonin identisch war, für das diese Autoren allerdings den Schmp. 221° angaben. Wir erhielten durch die Freundlichkeit des Herrn Kollegen WINTERFELD, für die wir ihm zu Dank verpflichtet sind, eine kleine Probe Methoxychelidonin, das im Vakuumröhrchen bei 222—224.5° schmolz, sich aber durch die Depression in der Mischprobe (205—210°) als verschieden von dem isomeren Rhoeadin erwies.

Die ZEREWITINOFF-Bestimmung machte das Vorhandensein eines aktiven H-Atomes wahrscheinlich. Durch Behandeln des Rhoeadins mit 2—4 % iger heißer Salzsäure und Fällern mit Ammoniak bereiteten wir Rhoegenin, dessen Schmp. nach dem Umlösen aus Methylalkohol bei 236—238° im Vakuumröhrchen lag. Da uns sowohl Rhoeadin als auch Rhoegenin als Originalpräparate von HESSE zur Verfügung standen, konnten wir diese gleichfalls bis zum richtigen Schmp. reinigen und durch die Mischprobe die Identität unserer Basen mit denen von HESSE sicherstellen. Rhoegenin war in Eisessig rechtsdrehend, $[\alpha]_D^{17.5} = +168^\circ$. Ein unerwartetes Ergebnis lieferten sorgfältig durchgeführte Analysen des reinen Rhoegenins, welche sowohl von uns nach der Methode von PREGL als auch in dankenswerter Weise von Herrn Kollegen J. LINDNER (Innsbruck) nach seiner ausgezeichneten Präzisionsmethode⁴ selbst ausgeführt wurden und eindeutig ergaben, daß sich die Bruttoformel des Rhoeadins um CH_2 vom Rhoegenin unterscheidet, da dieses die Zusammensetzung $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ besitzt. In Bestätigung dieser Verbrennungszahlen erwies sich das Rho-

³ J. GADAMER und K. WINTERFELD, Arch. Pharmaz. 262 (1924) 589.

⁴ J. LINDNER, Mikromaßanalytische Bestimmung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs. Verlag Chemie, Berlin 1935.

agenin als methoxylfreie Base. Wenn Rhoeadin, in Salzsäure gelöst, einmal die Rotfärbung zeigt, so bleibt diese Farbe in der von uns beobachteten Zeit von einigen Tagen erhalten; macht man alkalisch, so tritt allmählich Umwandlung in Rhoegenin ein, das nach neuerlichem Ansäuern keine Rotfärbung mehr zeigt. In besonderen Versuchen wurde bewiesen, daß diese Erscheinungen auch ohne Luftzutritt im Vakuum stattfinden.

Die ZEREWITINOFF-Bestimmung zeigte im Rhoegenin zwei aktive Wasserstoffatome an; während Rhoeadin nach der ZEREWITINOFF-Bestimmung unverändert zurückgewonnen wurde, war das Rhoegenin nach derselben verändert. Rhoegenin enthält eine $N-CH_3$ -Gruppe.

Nach einer Reihe nicht weiter beschriebener Abbauprobe gewährte schließlich die Oxydation des Rhoegenins mit wässriger $KMnO_4$ -Lösung einen tieferen Einblick. Sie führte zu einem sauren und einem indifferenten Oxydationsprodukt: die saure Fraktion bestand aus 3,4-Methylenedioxyphthalsäure (vic. Hydrastsäure), wie durch den Schmp. (als Anhydrid) und die Mischprobe bewiesen wurde. Der durch wiederholte Hochvakuumsublimation gereinigte indifferente Anteil wurde nach dem Schmelz- und Mischschmelzpunkt als das Methylimid der 3,4-Methylenedioxyphthalsäure⁵ erkannt.

Weiteren Aufschluß gewährte die Zinkstaubdestillation des Rhoegenins. Das dabei hauptsächlich anfallende Öl gab ein kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 212—216°, das durch die Mischprobe als Isochinolin-pikrat identifiziert werden konnte; im Gemisch mit Chinolin-pikrat trat deutliche Schmelzpunktsdepression ein. In ähnlichem Sinne ist auch der Verlauf des HOFMANN^{schen} Abbaues zu deuten. Nach der ersten Abbaustufe lag ein rechtsdrehendes, stickstoffhaltiges Produkt vor, das nach der zweiten Stufe stickstofffrei war.

Da nach dem Sättigungsgrad des Rhoegenins und seinem ganzen Verhalten das Vorhandensein eines zweiten Benzolkernes anzunehmen ist und über die Bindungsart von 2 Sauerstoffatomen noch nichts ausgesagt werden konnte, ist es möglich, daß die Kohlenstoffanordnung der vic. Hydrastsäure, die als einziges Oxydationsprodukt auftrat, zweimal am Aufbau der Rhoegeninmolekel beteiligt ist. In einem besonderen Versuche wurde mit der nur 4 Sauerstoffatomen entsprechenden Menge $KMnO_4$ oxydiert, .

⁵ E. SPÄTH und L. KAHOVEC, Ber. dtsch. chem. Ges. 67 (1934) 1505.

um nach leichter abspaltbaren Stücken zu suchen; dabei waren keine destillierbaren Säuren oder Anhydride zu beobachten. Eine Reduktion des Rhoegenins führte zu einem noch rechtsdrehenden Reaktionsprodukt. Die Zinkstaubdestillation dieser Verbindung ergab einige kristalline, aber noch unreine Fraktionen. Von einer Erörterung einiger möglicher Formeln sei zurzeit abgesehen, doch soll darüber demnächst berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

Extraktion der Blütenblätter des Klatschmohns.

110 kg frische = 13'42 kg trockene Blütenblätter von *Papaver Rhoeas* L., in der Umgebung Wiens gesammelt, wurden mit Alkohol extrahiert. Frische Blätter dürfen nie in Haufen gelagert werden, da sie sich so unter Erwärmung zersetzen. Im Gange der weiteren Aufarbeitung hatte sich ein Teil in Rhoegenin verwandelt; es wurde daher alles zu Rhoegenin umgesetzt. Ausbeute 384 g.

In einer zweiten Aufarbeitung wurden 31 kg trockene Blütenblätter mit Chloroform ausgezogen. Auch diese Extrakte wurden gleich auf Rhoegenin aufgearbeitet und gaben 5'75 g Base.

Die Extraktion mit 2% iger Essigsäure sei ausführlich angegeben, da sie sich für die Rhoeadindarstellung bestens bewährte. 4 kg getrocknete Blütenblätter (Österr. Heilmittelstelle, Wien) wurden mit 2% iger Essigsäure übergossen, 24 Stunden stehen gelassen, das Filtrat davon mit Natriumbicarbonat versetzt und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde eingedampft und der Rückstand mit 10% iger wässriger Weinsäure aufgenommen. Die Lösung wurde möglichst rasch mit Soda alkalisch gemacht, mit etwas Äther behandelt, um die Fällung kristallin zu erhalten, filtriert und das Filtrat ausgeäthert. Ausbeute 1'25 g. Nach dem Aufnehmen mit Chloroform wurde im Vakuum auf etwa 2 cm³ eingeeengt, dann mit 30 cm³ Äther versetzt und auf die Hälfte eingedampft. Nach dreimaligem Ätherzusatz schieden sich aus 15 cm³ Lösung Kristalle ab, die nach Sublimieren bei 215–225° Badtemperatur und 0'02 mm bei 256–257'5° im Vakuumröhrchen schmolzen.

0'0511 g in 2 cm³ CHCl₃: 0'5-dm-Rohr; $\alpha_D^{17.5} = +2'97^\circ$, $[\alpha]_D^{17.5} = +232^\circ$.

4'469, 4'695 mg Sbst.: 10'793, 11'307 mg CO₂, 2'233, 2'190 mg H₂O. — 3'605,

4'100 *mg* Sbst.⁶: 3'942, 4'487 *cm*³ n/10 Lauge für CO₂, 1'990, 2'249 *cm*³ n/10 Lauge für H₂O. — 6'290, 7'120 *mg* Sbst.: 0'201 (15°, 753 *mm*), 0'226 *cm*³ N (15°, 753 *mm*). — 5'555 *mg* Sbst.: 3'300 *mg* AgJ. — 2'323, 0'907 *mg* Sbst.: 1'12, 0'42 *cm*³ n/30 Na₂S₂O₃ (ZEISEL, PREGEL, VIEBÖCK). — 0'1684 *g* Sbst.: 7'9 *cm*³ CH₄ (19°, 749 *mm*).

C₂₁H₂₁O₆N. Ber. C 65'77, H 5'52, N 3'65, CH₃O 8'09, 1 akt. H.

Gef. „ 65'87, 65'68, 65'61, 65'66, H 5'59, 5'22, 5'56, 5'53,
N 3'75, 3'73, CH₃O 7'85, 8'32, 7'98, 0'74 akt. H.

1 *g* Rhoeadin wurde in 300 *cm*³ 3'5 % iger Essigsäure gelöst, filtriert, das Filtrat mit gesättigter Kaliumjodid-Lösung versetzt und im Eisschrank kristallisieren gelassen. Nach dem Filtrieren und Trocknen bei 80°/0'1 *mm*: 0'709 *g* Ausbeute.

0'4710 *g* Sbst.: 0'2173 *g* AgJ.

C₂₁H₂₂O₆NJ. Ber. J 24'83.

Gef. „ 24'94.

Umwandlung von Rhoeadin in Rhoegenin.

Bei den ersten zwei Aufarbeitungen der Mohnblütenblätter wurden die Alkohol- bzw. Chloroformextrakte eingedampft und der Rückstand mit heißer 2- bzw. 4 % iger HCl behandelt. Aus der roten Lösung wurde durch Alkali Rhoegenin ausgefällt. Dieser Befund ist nicht neu; bemerkenswert erscheint jedoch die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs dieser Umlagerung sowie die Tatsache, daß diese auch bei völligem Luftausschluß erfolgt. In einem besonderen Apparat, in den abwechselnd ohne Luftzutritt Säure oder Alkali zugeführt werden konnte, wurde 0'01 *g* Rhoeadin mit 2*n*-Salzsäure im Vakuum versetzt und auf 95° erwärmt. Die Rotfärbung trat normal auf und wurde durch einen äquivalenten Laugenzusatz unter völligem Luftausschluß zum Verschwinden gebracht. Nach sofortigem Ansäuern war die Rotfärbung wieder zu beobachten. Nach 14stündigem Stehen wurde wieder Lauge zugesetzt und so bei 15—20° 15 Minuten belassen. Nach dem Ansäuern trat wieder Rotfärbung auf. Nun ließ man 2 Stunden, mit Natronlauge eben alkalisch gemacht, bei 20° stehen. Angesäuert war die Lösung schwächer, aber noch immer rot. Nach 5stündigem Stehen bei saurer Reaktion wurde wieder mit Lauge entfärbt, während 20 Minuten bis auf 94° erhitzt und noch 10 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Ansäuern war die Rotfärbung nun nicht mehr zu beobachten.

Rhoegenin kristallisiert gut aus Methanol und schmilzt im Vakuumröhrchen bei 236—238°.

⁶ Durchgeführt von Prof. LINDNER nach seiner eigenen Methode.

0'0423 g Base in 2 cm³ Eisessig: 0'5-dm-Rohr; $\alpha_D^{17.5} = +1.78^\circ$, $[\alpha]_D^{17.5} = +168^\circ$.

4'743, 4'928 mg Sbst.: 11'304, 11'773 mg CO₂, 2'252, 2'376 mg H₂O. — 3'291 mg Sbst.: 3'562 cm³ n/10 Lauge für CO₂, 1'701 cm³ Lauge für H₂O⁶. — 4'415 mg Sbst.: 0'143 cm³ N (18°, 755 mm). — 4'000 mg Sbst.: 2'09 cm³ n/30 cm³ Na₂S₂O₃ (HERZIG, MEYER, VIERÖCK). — 0'1436 g Sbst.: 23'5 cm³ CH₄ (19°, 749 mm).

C₂₀H₁₉O₆N. Ber. C 65'01, H 5'19, N 3'79, NCH₃ 7'87, 2 akt. H.

Gef. „ 65'00, 65'16, 64'95, H 5'31, 5'39, 5'21, N 3'77, NCH₃ 8'42, 2'50 akt. H.

0'2426 g Sbst. (Jodhydrat): 0'1147 g AgJ.

C₂₀H₂₀O₆NJ. Ber. J 25'53.

Gef. „ 25'56.

Oxydation von Rhoegenin mit KMnO₄.

0'5 g Base wurden in heißer verdünnter Salzsäure gelöst, mit 200 cm³ Wasser verdünnt und mit Lauge bis zur beginnenden Trübung versetzt. Im CO₂-Strom erfolgte bei Zimmertemperatur Zusatz von je 10 cm³ 3% iger KMnO₄-Lösung bis zum Gesamtverbrauch von 100 cm³. Die mit SO₂ behandelte Lösung wurde zweimal mit je 400 cm³ Äther ausgeschüttelt und dem Äther mit Soda die sauren Anteile entzogen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein weißer Rückstand, der nach mehrfacher Hochvakuum-Sublimation bei 175—180° Badtemperatur mit wenig Äther gewaschen und dann in Aceton gelöst wurde. Nach Zusatz von Äther wurde eingengt und bei 0° zur Kristallisation stehen gelassen. Die Aceton-Äther-Behandlung wurde noch einmal wiederholt, der Äther von den Kristallen abgegossen und diese mit einer Äther-Petroläther-Mischung gewaschen. Nach der Hochvakuum-Sublimation war der Vakuum-Schmp. 207—208°. Mischprobe mit dem Methylimid⁵ der vic. Hydrastsäure (Schmp. 212 bis 213°) gab 212—213°.

Der Sodaauszug wurde mit Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingengt und mit Äther ausgezogen. Der Ätherrückstand wurde bei 0'02 mm fraktioniert, bei 110° ging Oxalsäure und bei 160—170° (Luftbad) eine zweite Fraktion über. Nach dem Umlösen aus Äther lag der Schmp. bei 157—162° und stieg nach Ausfällen aus Äther durch Petroläther und anschließender Sublimation auf 164—166°. Misch-Schmp. mit vic. Hydrastsäure-Anhydrid⁵ (Schmp. 163—163'5°) bei 161—163°.

Eine weniger reine Fraktion wurde mit Methylamin langsam im Metallbad bis 180° erhitzt und 5 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach der Sublimation lag der Vak.-Schmp. bei 213—214°. Mischprobe mit vic. Hydrastsäure-Methylimid⁵ 212 bis

213·5°. In ähnlicher Weise und mit gleichen Ergebnissen wurde eine zweite Oxydation mit 1%iger KMnO_4 -Lösung ausgeführt; dabei war überdies in ganz geringer Menge eine nicht weiter untersuchte Fraktion vom Schmp. 75·5—77·5° zu beobachten.

Zinkstaubdestillation von Rhoegenin.

0·5 g Rhoegenin wurden mit 10 g Zinkstaub gemischt und im Wasserstoffstrom über Zn-Staub destilliert. Das Destillat wurde mit Äther behandelt und das darin Unlösliche in heißer 4%iger Salzsäure aufgenommen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand gab bei 1 mm eine Fraktion A von 90—105° (Luftbad) und eine zweite Fraktion B von 105—210°. A wurde in Ätherlösung mit gesättigter Pikrinsäure versetzt, der Äther abgegossen und das Pikrat aus Methanol umgelöst. Vak.-Schmp. 212—216°, Mischprobe mit Iso-Chinolin-Pikrat ergab keine Depression.

HOFMANN'scher Abbau von Rhoegenin.

0·2 g Rhoegenin wurden mit 4 cm³ Jodmethyl in der Bombe 20 Stunden auf 100° erhitzt, der Abdampfrückstand in heißem Wasser gelöst und mit Ag_2O 1/2 Stunde behandelt. Nach dem Filtrieren und Waschen mit Methanol wurde mit 0·5 g KOH im Vakuum eingeeengt und 15 Minuten auf 100° erwärmt. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wog 0·130 g.

Diese 0·130 g wurden wie oben in das Jodmethylat verwandelt, mit Ag_2O umgesetzt und mit KOH im Vakuum behandelt; nunmehr war das Reaktionsprodukt praktisch stickstoff-frei.

Reduktion von Rhoegenin mit Zinn und Salzsäure.

0·1 g Rhoegenin wurde in etwa 30 cm³ 7%iger Salzsäure und wenig Methanol gelöst und mit 3 g Zinn 24 Stunden am Wasserbad erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Methanol und Filtrieren wurde das Zinn durch Zink ausgefällt, filtriert und der Methylalkohol im Vakuum vertrieben. Die mit Ammoniak versetzte Lösung gab an Äther ein bei 230—240°/0·02 mm übergehendes Öl ab, das möglicherweise nicht einheitlich war.

4·717, 4·398 mg Sbst.: 11·700, 10·944 mg CO_2 , 2·625, 2·333 mg H_2O .

Gef. C 67·65, 67·87, H 6·22, 5·94.

Zinkstaub-Destillation des reduzierten Rhoegenins.

0·29 g mit Zinn und Salzsäure reduziertes Rhoegenin wurden in Chloroform gelöst, auf Zinkstaub gegossen und nach dem Verdampfen des Chloroforms im Wasserstoffstrom über Zinkstaub destilliert. Das Destillat gab bis 115°/0·02 mm eine Fraktion, die nach Umlösen aus Petroläther und wiederholter Destillation zwischen 145 und 155° schmolz. Eine zweite Fraktion destillierte zwischen 125 und 160°. Diese ließ sich durch Umlösen aus Petroläther unter Druck, ferner durch Umkristallisieren aus Methanol unter Druck und wiederholte Destillation in eine Fraktion vom Schmp. 136—143° und eine zweite vom Schmelzintervall 172 bis 179° aufspalten.