

Die Reaktionsflüssigkeit wurde dann auf Eis gegossen und die abgechiedene ölige Acetylverbindung nach dem Abstumpfen der Essigsäure in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde über Chlorcalcium getrocknet, dann eingedunstet. Es hinterblieb ein Sirup, der beim Anreiben rasch krystallinisch erstarrte. Durch Umkrystallisieren aus 50-prozentigem Alkohol wurde die Acetylverbindung in schönen, farblosen, derben, prismatischen Nadeln vom Schmp.  $63^{\circ}$  erhalten. Mit Quecksilberchlorid reagiert sie in 50-prozentiger alkoholischer Lösung auch in der Siedehitze nicht merklich.

0.2681 g Sbst.: 0.1693 g  $\text{BaSO}_4$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$ . Ber. S 8.18. Gef. S 8.67.

Das optische Drehungsvermögen wurde in alkoholischer Lösung bestimmt. 0.5450 g gelöst zu 20 ccm zeigten im Natriumlicht bei  $20^{\circ}$  im 2-dm-Rohr eine Drehung von  $\alpha_D = +8.46^{\circ}$ . Mithin berechnet sich  $[\alpha]_D^{20} = +155.2^{\circ}$ .

Zur Bestimmung der Acetylgruppen wurden 0.4512 g der Acetylverbindung in 45.5 ccm *n*-Natronlauge gelöst und die Lösung 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Hiernach wurde mit *n*-Salzsäure zurücktitriert. Dazu wurden 41 ccm der Säure gebraucht. Die Differenz von 4.5 ccm *n*-Natronlauge war also zur Verseifung der Acetylgruppen verbraucht worden. Für die Abspaltung von 4 Acetylgruppen aus einer Verbindung  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}(\text{CH}_2\text{CO})_4$  berechnen sich 4.6 ccm *n*-Natronlauge.

## 218. P. Karrer: Über die Brechwurzel-Alkaloide.

[Aus der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 5. August 1916.)

Die vorliegende Untersuchung war schon lange abgeschlossen, als mir die Arbeit von Carr und Pyman<sup>1)</sup> — infolge des Krieges verspätet — über denselben Gegenstand bekannt wurde. Carr und Pyman und ich sind in verschiedener Hinsicht zu ähnlichen Resultaten gelangt. Bei der Unsicherheit, die gegenwärtig in der Chemie der Brechwurzel-Alkaloide herrscht, ist indessen die ausführliche Wiedergabe auch derjenigen meiner Versuchsergebnisse, die sich mit jenen der englischen Autoren decken, nicht überflüssig, besonders auch weil sie in anderer Absicht unternommen und deshalb nach anderer Richtung ausgebaut wurden. Und da die Grundzüge der Emetin-Chemie

<sup>1)</sup> Soc. 105, 1591 u. ff. [1914].

nunmehr festliegen, so soll ein kurzer geschichtlicher Überblick über ihre Entwicklung vorangeschickt werden.

### Geschichtlicher Teil.

Trotzdem das wichtigste Alkaloid der Brechwurzel, das Emetin, schon vor beinahe 100 Jahren (1817) von Pelletier isoliert wurde, so ist über seine chemischen Eigenschaften bis vor kurzem recht wenig bekannt gewesen. Erst in der allerletzten Zeit wurde die Bearbeitung intensiver aufgenommen, nachdem L. Rogers<sup>1)</sup> gefunden hatte, daß in dem Emetin ein vorzügliches, spezifisch wirkendes Mittel gegen Amöben-Dysenterie vorliegt. Die biologische und medizinische Wichtigkeit, die dieses Alkaloid dadurch erlangte, bildeten auch einen neuen Anreiz für die chemische Forschung.

Die Literatur über die Chemie des Emetins ist voller Widersprüche. Das mag verschiedene Ursachen haben. Vor allem haben die älteren Forscher nicht reines Emetin, sondern ein Alkaloidgemenge von Emetin, Cephaelin und Psychotrin zu ihren Versuchen benutzt. Dann aber bot die Reinigung des Emetins und seiner Derivate noch dadurch besondere Schwierigkeiten, weil diese Verbindungen oft amorph sind, oder nur schwer krystallisiert gewonnen werden können. Vom reinen Emetin selbst krystallisieren nur die halogenwasserstoffsäuren Salze einigermaßen gut, am schönsten das Jodhydrat.

Die Forscher, die über Emetin arbeiteten, haben für die Zusammensetzung dieser Verbindung folgende Daten ermittelt:

1823	Dumas und Pelletier	$C_{30}H_{44}N_2O_8$
1863	Reich	$C_{20}H_{30}N_2O_5$
1875/76	Glénard	$C_{15}H_{22}NO_2$
1877	Lefort und Wurz	$C_{28}H_{40}N_2O_5$
—	Richters Tabellen der Kohlenstoffverbindungen	$C_{30}H_{40}N_2O_4$
1887	Kunz-Krause	$C_{30}H_{40}N_2O_5$
1893/94	Paul und Cownley	$C_{30}H_{44}N_2O_4$
1902	Frerichs u. N. de Fuente Tapis	$C_{30}H_{44}N_2O_4$
1911	Keller	$C_{30}H_{44}N_2O_4$
1914	Windaus (ohne Analyse)	$C_{30}H_{42}N_2O_4$ od. $C_{15}H_{21}NO_2$
1914	Hesse	$C_{30}H_{40}N_2O_5$
1914	Carr und Pyman	$C_{29}H_{40}N_2O_4$

Wir sehen also, bis in die neueste Zeit hinein ist über die empirische Formel des Emetins noch keine Einigung erzielt.

<sup>1)</sup> British med. Journ. 1912, Nr. 2686, S. 1424 und Nr. 2995, S. 105

Nicht minder widerspruchsvoll sind die übrigen Angaben der verschiedenen Autoren.

Kunz-Krause<sup>1)</sup> bestimmte im Emetin 4 Methoxylgruppen. O. Keller<sup>2)</sup> dagegen schreibt: »Eine Reihe von Methoxylbestimmungen nach Zeisel ergaben zwar das Vorhandensein von mehreren Methoxylgruppen, lieferte aber sowohl unter Verwendung von reinem Emetin, wie Emetinjodid aus unbekannten Gründen so schwankende Werte, daß sie vorläufig unberücksichtigt bleiben müssen.«

Im Dibenzoyl-emetin fand O. Keller zwei Methoxylgruppen. Hesse<sup>3)</sup> sowohl als Carr und Pyman<sup>4)</sup> bestätigten nun in neuester Zeit durch eine Reihe von Methoxylbestimmungen die alte Angabe von Kunz-Krause, wonach im Emetin 4 Methoxylgruppen vorhanden sind.

Kunz-Krause nahm an, daß die beiden Stickstoffatome tertiär gebunden seien. O. Keller<sup>5)</sup> dagegen machte später durch die Darstellung einer Nitrosoverbindung, sowie einsäuriger Acylderivate des Emetins wahrscheinlich, daß einem Stickstoffatom tertiärer, dem anderen sekundärer Charakter zukommt. In seiner ausführlichen Arbeit konnte diese letztere Ansicht von Hesse durch die Darstellung verschiedener, wohl charakterisierter Monoacyl-emetine sichergestellt werden.

Die Methylierung des Emetins studierte als erster Kunz-Krause<sup>6)</sup>. Er will hierbei ein quaternäres Salz [der Formel  $C_{20}H_{10}(CH_3)_2N_2O_5J$  erhalten haben. Keller konnte diesen Befund nicht bestätigen, dagegen unter etwas anderen Versuchsbedingungen eine Verbindung der Formel  $C_{30}H_{13}O_4N(CH_3)J \cdot N(CH_3)_2J$  isolieren. Später stellte auch er einen Körper her, dem er die Formel eines Monomethylemetins zuweist<sup>7)</sup>. Auch Hesse studierte die Methylierung, und er beschreibt ein Dimethylemetinjodid der Formel  $C_{30}H_{13}N_2O_5(CH_3J)_2$ . Im Widerspruch damit ermittelten Carr und Pyman für die von Hesse hergestellte Verbindung die Zusammensetzung  $C_{33}H_{18}O_4N_2J_2$ . Ferner gelang Carr und Pyman die Herstellung eines *N*-Monomethylemetins.

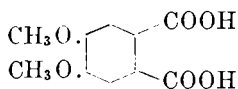
Sehr verschiedener Ansicht sind einzelne Forscher über die Frage, ob das Emetin noch eine freie Hydroxylgruppe enthält. Kunz-Krause<sup>8)</sup> bezeichnet dies als wahrscheinlich, und zwar nimmt er eine alkoholische Hydroxylgruppe an. O. Keller<sup>9)</sup> dagegen spricht dem Emetin ein phenolisches Hydroxyl zu. Diese Behauptung stützt sich hauptsächlich darauf, daß Keller nach der Zinkstaub-Destillation etwas Guajacolpikrat isoliert haben will. Hesse<sup>10)</sup> wiederum spricht in Übereinstimmung mit Kunz-Krause dem Emetin ein alkoholisches Hydroxyl zu, während Carr und Pyman dies entschieden bestreiten.

<sup>1)</sup> Ar. 232, 478.    <sup>2)</sup> Ar. 249, 521.    <sup>3)</sup> A. 405, 1.    <sup>4)</sup> l. c.

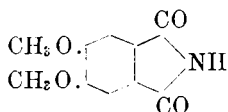
<sup>5)</sup> Ar. 249, 522; 251, 701.    <sup>6)</sup> Ar. 225, 474.    <sup>7)</sup> Ar. 251, 704.

<sup>8)</sup> Ar. 232, 466 u. ff.    <sup>9)</sup> Ar. 251, 701 u. ff.    <sup>10)</sup> l. c.

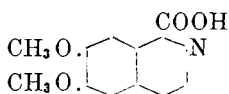
Es ist selbstverständlich, daß die Oxydation des Emetins, die event. Einblick in die Konstitution dieses Alkaloids gestatten konnte, von verschiedenster Seite studiert wurde. Die älteste Angabe hierüber findet sich wohl in der Arbeit von Kunz-Krause<sup>1)</sup>. Er erhielt bei der Oxydation mittels Kaliumpermanganats zwei stickstoffhaltige Säuren, von denen die eine in Wasser leicht löslich ist und von Ferrosalzen blutrot gefärbt wird, während die andere schwer löslich und der Nicotinsäure ähnlich sein soll. Nähere Angaben über die Natur dieser Verbindungen finden sich leider nicht. In neuerer Zeit fand Windaus, daß durch Oxydation des Emetins mit Kaliumpermanganat *m*-Hemipinsäure:



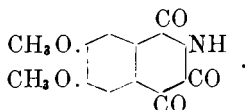
und das entsprechende Imid:



gebildet wird. Fast zur selben Zeit und unabhängig von Windaus bestätigten Carr und Pyman dessen Beobachtung. Außerdem teilen Carr und Pyman mit, daß sie unter den Oxydationsprodukten eine sehr kleine Menge von 6.7-Dimethoxy-isochinolin-1-carbonsäure:



aufgefunden haben. Bei der Oxydation mittels Chromsäure erhielt L. Hermans im Laboratorium von Windaus (Dissert., Freiburg i. B., 1915) eine gelbe Substanz mit schwach basischem Charakter, in der wahrscheinlich das bisher noch unbekannte Dimethoxy-phthalonimid vorliegt:



Ein interessantes Oxydationsprodukt erhielten Carr und Pyman bei Verwendung von Eisenchlorid als Oxydationsmittel. Diese gelb gefärbte, als Rubremetin bezeichnete Verbindung hat die Zusammensetzung  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$ , also diejenige eines Dehydroproduktes.

Über den Charakter der stickstoffhaltigen Gruppierung im Emetin-Molekül haben wir erst aus den neueren Arbeiten konkrete Anhalts-

<sup>1)</sup> Schweizer Wochenschr. f. Pharmazie 34, 358.

punkte gewonnen. Kunz-Krause erhielt seinerzeit bei der Kalischmelze eine Base mit Chinolingeruch, woraus er schloß, daß das Emetin zu den Chinolinabkömmlingen gehört. Die Natur der oben erwähnten Oxydationsprodukte erlaubte hingegen sowohl Windaus, als auch Carr und Pyman den Schluß zu ziehen, daß im Emetin mindestens ein Isochinolinkern enthalten ist; besonders durch die Auffindung von Dimethoxy-phthalonimid und der 6.7-Dimethoxy-isochinolin-1-carbonsäure unter den Oxydationsprodukten scheint diese Annahme sichergestellt. Auch durch spektroskopische Daten schließen Carr und Pyman auf einen Isochinolinkern. Zu erwähnen bleibt noch, daß O. Keller nach der Zinkstaub-Destillation eine Base gewann, der er unter Vorbehalt die Formel  $C_6H_{16}N_2$  zuweist.

Dem Cephaelin haben seine Entdecker Paul und Cownley die Formel  $C_{28}H_{40}N_2O_4$  gegeben. Bis auf die Neuzeit wurde dann über dieses Alkaloid nichts weiter bekannt. Erst Hesse<sup>1)</sup> nahm (1914) die Untersuchung wieder auf. Er ermittelte die Zusammensetzung  $C_{28}H_{38}N_2O_4$ , wies nach, daß Cephaelin 3 Methoxylgruppen und eine phenolische Hydroxylgruppe enthält und bei der Acylierung Diacylderivate liefert. [Das durch Erhitzen des Cephaelins mit Jodwasserstoffsäure sich bildende Norcephaelin sprach er selbst mit Noremetin identisch<sup>2)</sup> an, widerrief jedoch diese Angabe später.

Carr und Pyman<sup>2)</sup> bestätigten ebenfalls die empirische Formel  $C_{28}H_{38}N_2O_4$ . Sie studierten besonders die Methylierung des Cephaelins und erhielten dabei je nach den Bedingungen *N*-Monomethyl-cephaelin, Emetin oder *N*-Methyl-emetin. Aus diesem wichtigen Befund schlossen sie, daß Emetin den Methyläther des Cephaelins darstellt. Das Norcephaelin sprachen sie im Gegensatz zum Befund Hesses als identisch mit Noremetin an. Durch Oxydation mit Eisenchlorid gelangten sie ähnlich wie beim Emetin zu gelben Oxydationsprodukten, die infolge ihrer relativ einfachen Zusammensetzung  $[C_{18}H_{18}O_3NCl]$  und  $C_{20}H_{27}O_3NCl_2$  Interesse beanspruchen.

Auf die Besprechung der Literatur über das dritte Brechwurzel-Alkaloid, das Psychotrin, soll hier verzichtet werden. Es sei auf die Arbeit von Carr und Pyman verwiesen, in welcher die wichtigsten Angaben über Psychotrin enthalten sind.

#### Theoretischer Teil.

Der Umstand, daß beinahe jeder Forscher, der sich mit Emetin beschäftigte, eine andere Zusammensetzung für dieses Alkaloid ermittelte, dürfte, wie eingangs bemerkt wurde, zum Teil davon herrühren, daß

<sup>1)</sup> A. 405, 1 u. ff.

<sup>2)</sup> Soc. 105, 1591 u. ff. [1914].

die Verbindung nicht ganz leicht absolut rein zu erhalten ist. Die entschieden wichtigere Ursache muß aber meiner Meinung nach darin erblickt werden, daß einzelne Autoren die Eigenschaften des Emetins zu wenig berücksichtigen. Nach meinen Erfahrungen eignen sich die Emetin- und Cephaelinbasen recht wenig zur Elementaranalyse. Emetin hält hartnäckig Wasser zurück und da es schon bei ca.  $70^{\circ}$  schmilzt und schon vorher erweicht, so kann es nur sehr schwer richtig getrocknet werden. Mehrere Forscher haben sich deshalb so geholfen, daß sie das Emetin in geschmolzenem Zustande trockneten, ein Verfahren, das aber wenig empfehlenswert erscheint. Schon Kunz-Krause stellte seinerzeit fest, daß hierbei der Kohlenstoffgehalt sukzessive ansteigt, also eine Veränderung der Substanz eintreten muß.

Viel besser eignen sich für die Analyse die halogenwasserstoffsauren Salze des Emetins. Im Gegensatz zum Emetin krystallisieren sie gut, lassen sich also weitgehend reinigen, und können bei  $100\text{--}120^{\circ}$  ohne jede Gefahr zur Gewichtskonstanz getrocknet werden. Sie enthalten lufttrocken meist mehrere Moleküle Krystallwasser, und es ist eigenartig, daß mehrere Autoren gerade diese krystallwasserhaltigen Präparate zur Analyse benutzten, indem sie einerseits eine Wasserbestimmung vornahmen und bei ihren analytischen Resultaten das ein für allemal bestimmte Krystallwasser in Anrechnung brachten. Diese Methode ist für eine so hochmolekulare Verbindung, wie sie das Emetin darstellt und bei der die Analysendaten so leicht zweideutig werden können, absolut zu verwerfen. Denn durch den Umstand, daß die vielleicht mit einem kleinen Fehler behaftete Wasserbestimmung bei den anderen Bestimmungen immer wieder in Anrechnung gebracht werden muß, können sich die Fehler leicht summieren. Ich benutzte für die Analyse des Emetins und Cephaelins fast ausschließlich die vollständig getrockneten, halogenwasserstoffsauren Salze, meist die Chlorhydrate. Wie im experimentellen Teil durch Analysen belegt werden wird, hat sich nun ergeben, daß das Emetinchlorhydrat bei  $100^{\circ}$  hartnäckig etwas Wasser zurückhält, welches bei dieser Temperatur auch nach stundenlangem Trocknen nicht entweicht. So getrocknete Präparate gaben Analysenzahlen, die ziemlich genau auf die Formel  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5, 2\text{HCl}$  stimmten. Wurde das Emetinchlorhydrat dagegen bei  $110\text{--}115^{\circ}$  entwässert, so stimmten die erhaltenen Werte auf  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4, 2\text{HCl}$ . Sowohl Hesse als auch Carr und Pyman haben richtig analysiert. Hesse verwendete ein bei  $100^{\circ}$  getrocknetes Präparat, Carr und Pyman ein solches, das bei  $110^{\circ}$  getrocknet war. Dementsprechend ermittelte Hesse für das Emetin die Formel  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ , Carr und Pyman  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ . Letztere Formel ist die richtige. Auch ich gebe dem Emetin die empirische

Formel  $C_{29}H_{40}N_2O_4$ , dem Cephaelin  $C_{28}H_{38}N_2O_4$ . Hierbei ist nur der Vorbehalt zu machen, daß vielleicht einmal noch eine kleine Korrektur am Wasserstoffgehalt nötig werden könnte. Ein Mehr oder Weniger von 1—2 Atomen H ist durch einfache Analyse nicht zu entscheiden, hierüber kann erst die vollständige Erkenntnis der Konstitution dieser Alkaloide ein endgültiges Urteil gestatten. Im übrigen jedoch dürfte damit nun die viel diskutierte Frage über die empirische Zusammensetzung des Emetins endlich erledigt sein.

Cephaelin unterscheidet sich vom Emetin in der Zusammensetzung durch ein Weniger der Gruppe  $CH_2$ . Es besitzt die empirische Formel  $C_{28}H_{38}N_2O_4$ , was im Einklang steht mit den Angaben von Hesse und Carr und Pyman.

Die Methoxylbestimmung nach Zeisel verläuft sowohl beim Emetin als auch beim Cephaelin sehr leicht und ist längstens in einer Stunde beendet. In Übereinstimmung mit den Angaben von Hesse und Carr und Pyman fand ich beim Emetin 4, beim Cephaelin 3 Methoxyle.

Die entmethylierten Verbindungen lassen sich leicht isolieren. Ich nenne sie zur Bezeichnung ihres phenolischen Charakters Emetolin. Carr und Pyman sprechen Noremotin und Norcephaelin als identisch an, Hesse widerrief eine ähnliche Mitteilung. Nach Carr und Pyman soll Noremetinchlorhydrat die Formel  $C_{25}H_{32}O_4N_2 \cdot 2HCl$  zukommen. Nach meinen Versuchen liegen die Verhältnisse indessen wesentlich komplizierter. Wird das durch Erhitzen von Emetin mit Jodwasserstoffsäure erhaltene Emetolinjodhydrat mit Bicarbonat zerlegt, so resultiert ein weißes, amorphes Pulver, das aber noch nicht einheitlich ist, sondern noch wechselnde Mengen Jod enthält. Das Jod kann durch Erwärmen der alkoholischen Lösung der Verbindung mit Silberoxyd leicht herausgenommen werden, muß demnach aliphatisch gebunden sein. Über die nähere Bindungsweise möchte ich indessen heute noch keine Vermutung aussprechen. Ein ganz analoges Resultat erzielt man, wenn man die Entmethylierung des Emetins mittels Salzsäure im Rohr vornimmt. Das hierbei entstehende Chlorhydrat enthält, was Carr und Pyman übersehen haben, zwei verschiedene Arten von Chlor, ionogen gebundenes und aliphatisch gebundenes, letzteres allerdings hier nur in sehr geringer und stets wechselnder Menge, meist 1—2%. Die unter Verwendung von Jodwasserstoffsäure oder Salzsäure gewonnene und von Silberoxyd von Halogen befreite Emetolinbase zeigt den konstanten Schmelzpunkt von  $205^\circ$ , ist sehr leicht löslich in Natronlauge, auch in viel überschüssigem Ammoniak und in überschüssiger Soda. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird schon in der Kälte reduziert; die saure Lösung gibt mit einem Tropfen

Eisenchlorid eine sattgrüne Färbung, die auf Zusatz von 1 Tropfen überschüssigem Ammoniak in violettrot umschlägt. Durch alle diese Reaktionen charakterisiert sich das Emetolin und damit auch das Emetin als ein Brenzcatechin-Derivat.

Nun ergab sich die interessante Tatsache, daß die aus dem Cephaelin durch Entmethylierung erhaltene neue Base mit dem Emetolin in jeder Hinsicht identisch ist. Das Rohprodukt enthält auch noch aliphatisch gebundenes Halogen, das durch Silberoxyd leicht entfernt werden kann. Die so gereinigte, aus heißem Alkohol umgelöste Verbindung schmilzt bei 205° und zeigt alle Brenzcatechin-Reaktionen.

Das wichtige Ergebnis dieser Untersuchungen war somit die Erkenntnis, daß Cephaelin und Emetin durch Entmethylieren die gleichen Norverbindungen liefern, also nur in Bezug auf die Veresterung verschieden sein können. Da nun das Emetin 4 Methoxyle, das Cephaelin 3 Methoxyle besitzt, so ist das Emetin einfach ein Methyläther des Cephaelins, d. h. im Cephaelin sind 3 von 4 OH-Gruppen methyliert, im Emetin dagegen alle 4. Cephaelin und Emetin stehen also im gleichen Verhältnis zu einander wie etwa Cuprein und Chinin oder Morphin und Kodein.

Damit haben wir auch schon die Funktionen von 4 im Emetin und Cephaelin vorkommenden Sauerstoffatomen festgelegt: im Emetin sind 4 Methoxyle, im Cephaelin 3 und keine phenolische OH-Gruppe. Über die gegenseitige Stellung dieser Gruppen läßt sich vorläufig so viel sagen, daß mindestens 2 in *ortho*-Stellung zu einander stehen, da ja das Emetolin Brenzcatechin-Reaktion zeigt. Das steht auch in Übereinstimmung mit dem Befund von Windaus, der aus Emetin durch

Oxydation *m*-Hemipinsäure,  $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})_2 \\ \text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})_2 \end{array}$ , gewann. Aus Cephae-

lin konnte er dagegen diese Säure nicht erhalten. Das dürfte dafür sprechen, daß im Cephaelin gerade eines dieser 2 Methoxyle entmethyliert ist. Gestützt wird diese Auffassung durch meine Beobachtung, daß das Cephaelin mit Eisenchlorid typische Guajacol-Reaktion, Flaschengrün-Färbung, gibt.

Nach der Erkenntnis der nahen Verwandtschaft von Emetin und Cephaelin lag es nahe, die Probe aufs Exempel zu machen und das Cephaelin durch Methylieren in Emetin überzuführen. Diese Versuche wurden, wie nochmals bemerkt sei, vollständig unabhängig von der Arbeit von Carr und Pyman<sup>1)</sup> unternommen. Wenn man

<sup>1)</sup> Vergl. die Patentanmeldungen der Höchster Farbwerke.



die methylalkoholische, 2 Mol. Natrium enthaltende Cephaelinlösung mit 1 Mol. Dimethylsulfat versetzt und diese Mischung im Rohr einige Stunden gelinde erwärmt, so läßt sich nachher eine alkaliumlösliche Verbindung in befriedigender Ausbeute isolieren, die zwar noch nicht ganz rein ist<sup>1)</sup>, aus der aber über das gut krystallisierende jodwasserstoffsaurer Salz reines Emetin gewonnen werden kann, das in seinen chemischen und biologischen Eigenschaften mit dem natürlichen vollkommen identisch sich erweist.

Viel besser und einfacher gelingt aber, wie im experimentellen Teil beschrieben wird, die Methylierung des Cephaelins mittels naszierenden Diazomethans. Das so erhaltene Produkt ist gleich ziemlich rein und die Ausbeute sehr befriedigend. Die Identität mit natürlichem Emetin erhellt aus der folgenden kleinen Gegenüberstellung:

Synthetisches Emetin.	Natürliches Emetin.
Schmp. der Base 70—73° (unscharf)	Schmp. der Base 70—74° (unscharf)
» des Chlorplatinats 248—249°	» des Chlorplatinats 248—249°
» des Jodhydrats 215—216° <sup>2)</sup>	» des Jodhydrats 215—217°
mit Nitrit eine Nitrosoverbindung	mit Nitrit eine Nitrosoverbindung
Tox. d. Chlorhydrats f. 20 g Maus-	Tox. d. Chlorhydrats f. 20 g Maus-
Gew. subc.: $\frac{1}{1500}$ † nach 6 Tagen	Gew. subc.: $\frac{1}{1500}$ † nach 5 Tagen
$\frac{1}{2000}$ kommt durch.	$\frac{1}{2000}$ kommt durch.

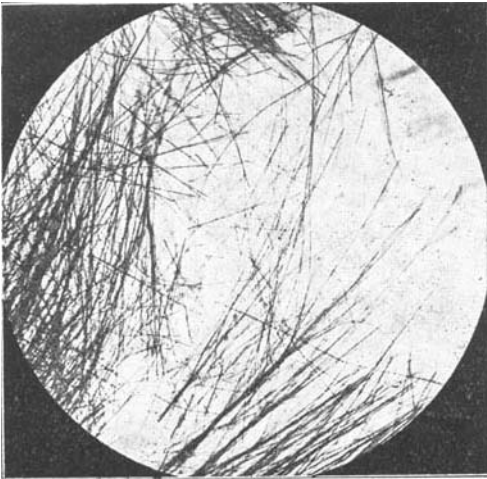
Die Krystallgestalt der Jodhydrate von synthetischem und natürlichem Emetin ist vollkommen gleich, wie sich aus den umstehenden Photographien (S. 2066) ergibt:

Auch die Analyse des Jodhydrates des synthetischen Emetins stimmt sehr gut. Irgend kein Zweifel an der Identität der Produkte ist damit ausgeschlossen. Da die Carthagena-Droge (im Gegensatz zur Rio-Droge) bedeutend mehr von dem für die Ruhrbehandlung wertlosen Cephaelin als von Emetin enthält, so ist durch die Überführung des Cephaelins ins Emetin ein Weg zur vollkommenen Ausnutzung dieser Droge gegeben.

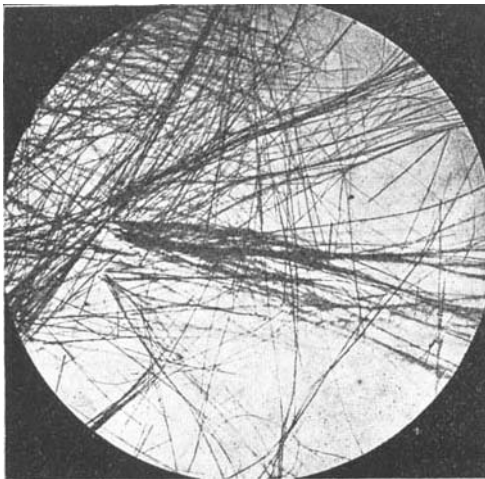
<sup>1)</sup> Es ist noch etwas N-methylierte Verbindung dabei.

<sup>2)</sup> Betreffend des Schmelzpunktes des Jodhydrats ist zu bemerken, daß mein Befund mit den Angaben von Keller (238—240°) und Carr und Pyman (235—238°) nicht übereinstimmt. Bei langsamem Erhitzen schmilzt die Verbindung schon bei 215—216°. Allerdings tritt die Schmelze nicht augenblicklich ein, man muß die Temperatur einige Zeit auf 215—216° halten, dann ist aber auch vollständige Verflüssigung eingetreten. Es wurden selbstverständlich nur mehrfach aus Alkohol umkrystallisierte Proben verwendet.

Auf demselben Weg lassen sich nun auch homologe Emetine bereiten. Von diesen mögen heute die Äthyl- und die Propyl-



Natürliches Emetinjodhydrat.



Synthetisches Emetinjodhydrat.

verbindungen erwähnt sein. Die halogenwasserstoffsauren Salze dieser beiden Homologen sind gegenüber denjenigen des Emetins durch höhere Schwerlöslichkeit und besonders durch größeres Krystallisationsvermögen charakterisiert, besonders diejenigen der Propylverbindung krystallisieren sehr schön. Sie gibt ein in Nadeln prachtvoll krystallisierendes Chlorhydrat.

Das Äthyl-Homologe, dem ich den Namen

Emetäthylin gebe, schmilzt unscharf zwischen 68—71°, das Jodhydrat bei 209—210°. Die Propylverbindung — Emetpropylin — schmilzt bei 58—60°. Inwieweit sich diese Produkte von dem Emetin selbst in chemotherapeutischer Hinsicht unterscheiden, soll einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben. Hier seien nur die Toxizitäten für Mäuse und die charakteristi-

schen chemischen Daten dieser homologen Verbindungen gegenübergestellt.

	der Base	Schmelzpunkt des Jodhydrats	Toxizität für Mäuse 20 g
Emetin . . .	70—73° (unkorr.)	215—216° (unkorr.)	1/1500 † (subc.)
Emetäthylin .	68—71°	209—210°	1/1000 †
Emetpropylin .	58—60°	202—205°	1/500 †

Man sieht also, wie in dieser homologen Reihe die Schmelzpunkte und die Toxizitäten sinken.

Die noch höheren Homologen eignen sich wenig zu einer näheren Untersuchung, da auch ihre Salze mit Säuren außerordentlich schwer löslich sind und bisher nicht krystallisiert gewonnen werden konnten. Es soll deshalb hier auf diese Verbindungen auch nicht näher eingegangen werden.

Dagegen konnte die Allylverbindung, wenn auch in mäßiger Ausbeute, in reinem Zustande gewonnen werden. Das Chlorhydrat ist in kaltem Wasser nur mäßig leicht löslich und krystallisiert daraus in langen, weißen, filzigen Nadeln, ähnlich wie das oben beschriebene Chlorhydrat der Propylverbindung.

Das Cephaelin-allyläther-Chlorhydrat schmilzt bei 200—203° (exsiccatorgetrocknetes Präparat) bei sehr langsamem Erhitzen. Je nach der Schnelligkeit des Erhitzens schwankt der Schmelzpunkt um eine Kleinigkeit.

Hr. Prof. Ellinger von der hiesigen Universität hatte die große Liebenswürdigkeit, das synthetische Emetin und die homologen Emetine pharmakologisch zu untersuchen. Ich möchte auch an dieser Stelle Hrn. Prof. Ellinger hier meinen verbindlichsten Dank aussprechen. Die pharmakologische Prüfung ergab, daß das natürliche Alkaloid mit dem aus Cephaelin bereiteten in jeder Hinsicht identisch ist. Die homologen Emetine zeigen die typischen Emetin-Wirkungen, meist in abgeschwächtem Grade. So wirkt das Emetäthylin gegenüber dem Emetin nach Versuchen am Hunde bedeutend weniger brechwirkend, beim Emetpropylin ist die Brechwirkung in den höchsten Dosen überhaupt nur noch andeutungsweise vorhanden.

Auch die Blutdrucksenkung, die Emetin verursacht, ist bei den homologen Verbindungen stufenweise abgeschwächt. Ebenso die Fähigkeit, Darmblutungen zu erzeugen. Immer ist Emetin das am stärksten, Emetpropylin das am schwächsten wirksame Alkaloid.

Endlich sei noch hervorgehoben, daß nach Untersuchungen von Hrn. Prof. Ellinger bei Fröschen der Unterschied der Toxizität der drei Homoemetine weniger zum Ausdruck kommt. Nach, allerdings nicht sehr eng abgestimmten Toxizitätsversuchen, sind Emetin, Emetäthylin und Emetpropylin für Frösche annähernd gleich giftig.

Ich möchte darauf hinweisen, daß die Verhältnisse in der homologen Emetinreihe wesentlich anders liegen, als bei den homologen Chinin- und Hydrochininderivaten, wo bekanntlich die Giftigkeit mit der homologen Reihe steigt. Man sieht auch hier wieder, wie gesetzmäßig die biologischen Eigenschaften von der Konstitution der Verbindungen

abhängen. Bei einem scheinbar ganz analogen Eingriff wird die umgekehrte Wirkung erzielt. Es sei in diesem Zusammenhange erwähnt, daß bei Arsenverbindungen die Äthylhomologen manchmal ebenfalls ungiftiger sind, als die Methylverbindungen, doch kommt auch das Umgekehrte vor.

Über den Charakter der im Emetin und damit auch im Cephaelin enthaltenen Stickstoffatome ist nach den Arbeiten von Keller, Hesse, Carr und Pyman darin Einigung erzielt, daß das eine Stickstoffatom tertiär, das andere sekundär gebunden ist. Ich kann dies bestätigen. Das Acetyl-emetin, das ich zur Kontrolle der Emetinformel darstellte, stimmte in seinen Eigenschaften mit derselben Verbindung von Hesse überein.

Um über die Bindung der Stickstoffatome Näheres zu erfahren, habe ich das Emetin der erschöpfenden Methylierung und hierauf dem Hofmannschen Abbau unterworfen. Das vollständig methylierte Emetin haben auch Hesse, sowie Carr und Pyman in Händen gehabt. Hesse formulierte es aber merkwürdigerweise als Dimethylemetinjodid,  $C_{30}H_{40}N_2O_5(CH_3J)_2$ , was bei dem sekundär-tertiären Charakter des Emetins nicht möglich sein kann. Carr und Pyman haben für die nach Hesses Vorschrift gewonnene Substanz die Zusammensetzung  $C_{29}H_{48}O_4N_2J_2$  ermittelt. Dieses biquaternäre Salz krystallisiert außerordentlich schön in derben, bis zu 1 cm langen Prismen und Büscheln und kann deshalb mit Leichtigkeit in absoluter Reinheit gewonnen werden. Da es sich auch bei 100—105° trocknen läßt, so ist es ein zur Kontrolle der Emetinformel vorzüglich geeignetes Derivat. Die auf die biquaternäre Verbindung  $C_{29}H_{39}N_2O_4(CH_3)(CH_3J)_2$  stimmenden Analysendaten bestätigen aufs neue die Emetinformel  $C_{29}H_{40}N_2O_4$ .

Durch Silberoxyd wird das biquaternäre Ammoniumsalz des Emetins in die entsprechende Base übergeführt, die beim Abdampfen der alkoholischen Lösung als nicht krystallisierende, zähe, harzige Masse zurückbleibt. Bei der Destillation im Hochvakuum geht unter 3 mm Druck bei der Temperatur von 283—284° eine helle, kaum gelblich gefärbte Flüssigkeit über, die bald zu einer kolophonumartigen Masse erstarrt. Sie konnte bisher nicht krystallisiert gewonnen werden, ist aber nach der Analyse des salzsauren Salzes doch vollkommen rein und einheitlich. In normaler Reaktion ist sie aus der vollständig methylierten biquaternären Base unter Abspaltung von 2 Molekülen Wasser entstanden. Demnach besitzt sie die Formel  $C_{29}H_{37}O_4 \begin{smallmatrix} N(CH_3)_2 \\ N.CH_3 \end{smallmatrix}$ . Stickstoff wurde nicht abgespalten, woraus hervorgeht, daß beide

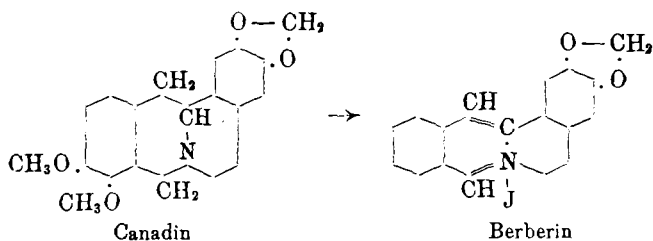
Stickstoffatome des Emetins als Ringstickstoffe im Emetinmolekül vorhanden sind.

Die Verbindung  $C_{29}H_{37}O_4 \begin{smallmatrix} \leftarrow N(CH_3)_2 \\ \leftarrow N \cdot CH_3 \end{smallmatrix}$  wurde nun ebenfalls der erschöpfenden Methylierung nach Schotten-Baumann unterworfen. Diese Untersuchungen wurden dadurch sehr erschwert, daß die resultierenden Verbindungen nicht zur Krystallisation zu bringen waren. Immerhin wurde der Zweck, die Bindungsverhältnisse der beiden Stickstoffatome weiter aufzuklären, erreicht. Die durch vollständige Methylierung gewonnene neue Base,  $C_{29}H_{37}O_4 \begin{smallmatrix} \leftarrow N(CH_3)_3 \cdot OH \\ \leftarrow N(CH_3)_2 \cdot OH \end{smallmatrix}$ , lieferte bei der Vakuumdestillation ein Öl, das sich in Salzsäure unter Salz- bildung leicht löste. Die Analyse des Chlorhydrates wies auf die Zusammensetzung  $C_{29}H_{35}O_4N(CH_3)_3$ . Wenn auch diese Formel infolge des Umstandes, daß die Verbindung nicht krystallisiert und eine andere Reinigung nicht möglich war, bezüglich ihrer Details unter gewissem Vorbehalt gegeben wird, so steht doch die Tatsache unum- stößlich fest, daß der neue Körper nur noch ein Stickstoffatom enthält, daß also das andere Stickstoffatom abgespalten wurde. Damit steht auch der bei der Destillation auftretende Geruch nach Trimethyl- amin in Einklang.

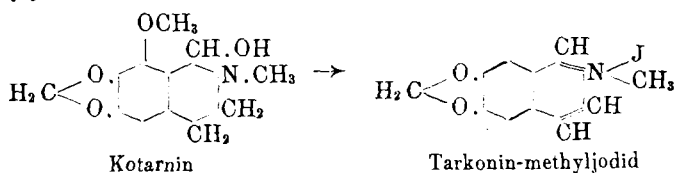
Aus den beim Hofmannschen Abbau gewonnenen Resultaten ergibt sich daher, daß von den beiden Stickstoffatomen des Emetins das eine einem einfachen Ring, das andere da- gegen zwei Ringsystemen zugleich angehört.

Eine andere interessante Verbindung konnte aus dem Emetin gewonnen werden, als dieses der Oxydation mittels einer alkoholischen Jodlösung unterworfen wurde. Hierbei entstand ein intensiv goldgelb gefärbter, in hübschen Nadeln krystallisierender Körper, dessen Analyse auf die Formel  $C_{29}H_{33}N_2O_4J$  stimmte, wobei wieder wie beim Emetin selbst bezüglich des Wasserstoffgehaltes ein gewisser Vorbehalt zu machen ist, indem zwischen einem Mehr oder Weniger von 1—2 Atomen Wasserstoff durch die Analyse allein kaum mit Sicherheit entschieden werden kann.

Die Fähigkeit des ungefärbten Emetins, bei der Behandlung mittels Jods in ein gelb gefärbtes Oxydationsprodukt überzugehen, erinnert natürlich sogleich an das analoge Verhalten anderer Alkaloide, nämlich an die Paare Canadin-Berberin, Corydalin-Dehydro-corydalin, Coralydin-Dehydro-coralydin usw. Bekanntlich besteht die hierbei sich abspielende Reaktion in einer Oxydation des hydrierten Isochinolin- rings:



Auch das Kotarnin liefert bekanntlich nach den Untersuchungen von Roser<sup>1)</sup> ein solches gefärbtes Dehydroderivat, das Tarkonin-methyljodid (neben Jodtarkonin-methyljodid):



Bei allen diesen bisher bekannt gewordenen Beispielen ist es ausnahmslos ein Isochinolinring, der der Oxydationsreaktion unterliegt, deshalb dürfen wir mit Sicherheit schließen, daß auch das Emetin ein Isochinolin-Abkömmling ist, und da das Dehydroprodukt um 8 Wasserstoffatome ärmer ist als das Emetin, so ist es wahrscheinlich, daß das Emetin nicht nur einen, sondern zwei Isochinolinringe enthält.

Das Dehydroemetinjodid hat keine basischen Eigenschaften mehr. Von Natronlauge wird es nicht verändert, kann sogar daraus umkrystallisiert werden. Es muß als Jodid einer biquaternären »Base« angesprochen werden, was aus seinem Verhalten gegenüber Silberoxyd hervorgeht. Durch dieses Agens wird das Jod entfernt und man erhält beim Eindampfen der Lösung einen amorphen, festen, gelben Firnis, der scharf den Schmp. 110° (unkorr.) zeigt, in Wasser leicht löslich und halogenfrei ist. Merkwürdigerweise reagiert aber die wäßrige Lösung nicht alkalisch, so daß wir für das Dehydroemetin also den Ausdruck einer quaternären »Base« kaum gebrauchen können. Die interessante Verbindung soll weiter untersucht werden.

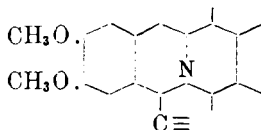
Mit dem Rubremetin von Carr und Pyman, das einsäurige, durch Natronlauge zersetzbare Salze liefert, scheint mein Dehydroemetin nicht näher verwandt zu sein.

Über das Cephaelin-Glucosid soll später berichtet werden.

Wenn wir uns erinnern, daß ein Stickstoffatom des Emetins zwei Ringen zu gleicher Zeit angehört, und daß Emetin mit Jod ein

<sup>1)</sup> A. 245, 316, 321.

gelbes Oxydationsprodukt liefert, so soll zum Schluß wiederholt auf die vollständig analogen Eigenschaften des Canadins, des hydrierten Berberins, hingewiesen werden. Es scheint mir unverkennbar, daß in dem Emetin ein komplizierter gebauter, weitläufiger Verwandter des Berberins vorliegt, in dem sich als das eine Teilstück etwa folgendes Kohlenstoffgerüst finden dürfte:



Damit stehen alle bisherigen Beobachtungen in bestem Einklang.

### Experimenteller Teil.

#### Natürliches Emetin.

Zu den folgenden Analysen wurde teils das reine, krystallisierte Chlorhydrat von Merck, Darmstadt, teils ein nochmals umkrystallisiertes Produkt, und teils ein Präparat verwandt, das aus dem krystallisierten Chlorhydrat in das krystallisierte jodwasserstoffsäure Salz und von diesem wieder in das Chlorhydrat zurückverwandelt worden war.

Das bei 110° getrocknete Präparat ergab die folgenden Analysendaten. Es sei darauf hingewiesen, daß dieses wasserfreie Chlorhydrat hygroskopisch ist und darum vor jeder Analyse neu getrocknet werden muß.

0.1579 g Sbst.: 0.3628 g CO<sub>2</sub>, 0.1150 g H<sub>2</sub>O. — 0.1578 g Sbst.: 0.3633 g CO<sub>2</sub>, 0.1108 g H<sub>2</sub>O. — 0.1906 g Sbst.: 0.0980 g AgCl. — 0.1819 g Sbst.: 0.0931 g AgCl. — 0.1354 g Sbst.: 0.0696 g AgCl.

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 2HCl. Ber. C 62.88, H 7.67, Cl 12.82.

Gef. » 62.66, 62.79, » 8.15, 7.86, » 12.72, 12.66, 12.71.

Die Methoxylbestimmung im Emetin-Jodhydrat ergab:

0.1800 g Sbst.: 0.2318 g AgJ.

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 2HJ, 4CH<sub>3</sub>. Ber. CH<sub>3</sub> 8.15. Gef. CH<sub>3</sub> 8.21.

Es geht aus diesen Daten hervor, daß dem Emetin die Formel C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> zukommt. Wurde dagegen ein bei 100° getrocknetes Präparat des salzsauren Salzes analysiert, so erhielten wir die folgenden Analysenzahlen:

0.1119 g Sbst.: 0.2540 g CO<sub>2</sub>, 0.0784 g H<sub>2</sub>O. — 0.1144 g Sbst.: 0.2596 g CO<sub>2</sub>, 0.0804 g H<sub>2</sub>O. — 0.1562 g Sbst.: 0.3537 g CO<sub>2</sub>, 0.1088 g H<sub>2</sub>O. — 0.1616 g Sbst.: 0.3640 g CO<sub>2</sub>, 0.1113 g H<sub>2</sub>O. — 32.535 mg Sbst.: 74.1 mg CO<sub>2</sub>, 21.7 mg H<sub>2</sub>O (Mikroanalyse). — 0.1590 g Sbst.: 0.3584 g CO<sub>2</sub>, 0.1129 g H<sub>2</sub>O. — 0.1314 g Sbst.: 0.0644 g AgCl. — 0.1656 g Sbst.: 0.0810 g AgCl.

$C_{30}H_{42}N_2O_5, 2HCl$ . Ber. C 61.71,

Gef. » 61.90, 61.88, 61.76, 61.43, 62.11, 61.48,

Ber. H 7.60,

Cl 12.16.

Gef. • 7.78, 7.80, 7.77, 7.70, 7.41, 7.90, » 12.12, 12.90.

Diese Zahlen stimmen mit den von Hesse gefundenen und auf die Formel  $C_{30}H_{42}N_2O_5$  berechneten sehr gut überein. Daß sie dennoch die Emetinformel nicht richtig wiedergeben und die Unstimmigkeit davon herrührt, daß das Präparat noch hartnäckig Wasser zurückhält, wurde bereits im experimentellen Teil erörtert.

### Cephaelin.

Zu den Analysen wurde teils das von Merck bezogene chlorwasserstoffsäure Salz und teils ein aus der schön krystallisierten Base selbst hergestelltes Chlorhydrat verwendet.

Analyse des bei 100° zur Gewichtskonstanz getrockneten Chlorhydrates (hygroscopisch!):

0.1660 g Sbst.: 0.3800 g  $CO_2$ , 0.1155 g  $H_2O$ . — 0.1294 g Sbst.: 0.2956 g  $CO_2$ , 0.0860 g  $H_2O$ . — 0.1112 g Sbst.: 0.2533 g  $CO_2$ , 0.0766 g  $H_2O$ . — 0.1101 g Sbst.: 0.2509 g  $CO_2$ , 0.0718 g  $H_2O$ . — 0.1616 g Sbst.: 0.0866 g AgCl. — 0.1571 g Sbst.: 0.0832 g AgCl.

$C_{28}H_{38}N_2O_4, 2HCl$ .

Ber. C 62.30,

H 7.47,

Cl 13.15.

Gef. » 62.43, 62.30, 62.12, 62.14, » 7.79, 7.4, 7.66, 7.24, » 13.25, 13.09.

Methoxylbestimmung im Cephaelin-Jodhydrat (bei 100° getrocknet).

0.1930 g Sbst.: 0.1832 g AgJ.

$C_{28}H_{38}N_2O_4, 2HJ, 3CH_3$ . Ber.  $CH_3$  6.23. Gef.  $CH_3$  6.13.

Von den Eigenschaften des Cephaelins sei noch erwähnt, daß dasselbe, ähnlich wie Emetin, mit Diazosulfanilsäure zu einer braunen, alkalilöslichen Verbindung kuppelt, die bisher nicht näher untersucht wurde.

### Emetolin.

3 g Emetin-chlorhydrat werden mit 45 ccm Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1.7 und 1 g rotem Phosphor 1—1 1/4 Stunden zum Sieden erhitzt. Hierauf nutschts man über Asbest heiß ab und läßt das klare, farblose Filtrat erkalten. Dabei scheidet sich das Emetolin-jodhydrat als weiße, körnige Masse ab. Diese wird in Wasser gelöst und mit Bicarbonat die weiße, flockige Base ausgefällt. Sie ist noch nicht rein, sondern wechselnd jodhaltig. Zum Zwecke der Reinigung löst man sie, nachdem sie mit Wasser gut ausgewaschen wurde, in wenig heißem, absolutem Alkohol, versetzt mit einer Messerspitze Silberoxyd und kocht die Lösung 3 Minuten lang. Aus der heiß filtrierte Flüssigkeit scheidet sich das Emetolin bei



genügender Konzentration in schwach gelblich gefärbten Flocken' aus. Aus heißem Alkohol kann es zur weiteren Reinigung nochmals umgelöst werden. Krystallisiert konnte der Körper bisher nicht gewonnen werden; die Analyse der so gereinigten, bei 100° getrockneten Verbindung stimmte nur annähernd auf die Formel  $C_{25}H_{32}N_2O_4$ .

Der Schmelzpunkt liegt bei 205°.

Das Emetolin ist unlöslich in Äther, sehr schwer löslich in Wasser, mäßig löslich in Alkohol. Von Säuren, Ätzalkalien, ferner von überschüssiger Soda und überschüssigem Ammoniak wird es leicht in Lösung gebracht. Die Salzsäurelösung gibt auf Zusatz eines Tropfens Eisenchlorid eine tiefe Grünfärbung, die beim Zufügen eines Tropfens Ammoniak nach violett-rot umschlägt (unter gleichzeitiger flockiger Fällung). Ammoniakalische Silbernitratlösung wird schon in der Kälte von Emetolin momentan reduziert. — Die alkalische Emetolinlösung oxydiert sich an der Luft unter Braun- und Schwarzfärbung sehr rasch.

0.1693 g Sbst.: 0.4332 g  $CO_2$ , 0.1207 g  $H_2O$ .

$C_{25}H_{32}N_2O_4$ . Ber. C 70.74, H 7.60.

Gef. » 69.78, » 7.98.

Das Cephaelin gibt bei derselben Behandlung mit Jodwasserstoffsäure eine Verbindung, die in jeder Hinsicht mit dem Emetolin identisch ist.

### Überführung von Cephaelin in Emetin.

#### Synthetisches Emetin.

4.7 g wasserfreies Cephaelin-chlorhydrat werden in etwa 20 ccm Methylalkohol oder absolutem Äthylalkohol gelöst, mit einer Auflösung von 0.87 g Natrium in wenig absolutem Alkohol und mit 1.5 g neutral reagierendem Dimethylsulfat versetzt und im geschlossenen Rohr 6—8 Stunden auf 50—55° erwärmt. Man läßt noch über Nacht stehen, destilliert hierauf die Hauptmenge des Alkohols ab und reibt den Rückstand mit zirka 100—150 ccm kaltem Wasser an, wobei er flockig und fest wird. Zur Trennung von noch unverändertem Cephaelin wird die wäßrige Flüssigkeit mit Natronlauge alkalisch gemacht und dann ausgeäthert. Das unveränderte Cephaelin bleibt dabei in der verdünnten Natronlauge und kann daraus zurückgewonnen werden, während das entstandene Emetin in den Äther geht. Die abgetrennte ätherische Schicht wird nochmals mit verdünnter Natronlauge durchgeschüttelt und hierauf der Äther abgedunstet. Den Rückstand nimmt man mit verdünnter Salzsäure auf und fällt mit Ammoniak das rohe, noch unreine Emetin aus.

Für die Reinigung bedient man sich des schön krystallisierenden Jodhydrates. Zu diesem Zweck löst man die unreine Base in wenig absolutem Alkohol auf und fügt tropfenweise konzentrierte Jodwasserstoffsäure zu bis zur kongosauren Reaktion. Nach kurzem Stehen, noch schneller, wenn mit einem Körnchen geimpft wird, krystallisiert das Emetin-jodhydrat in weißen Krystallwarzen aus. Nach 12-stündigem Stehen wird abgenutscht, mit wenig absolutem Alkohol ausgewaschen und hernach nochmals aus Alkohol umkrystallisiert. So gereinigt, sieht das jodwasserstoffsäure Emetin schneeweiß aus und schmilzt bei 215—216°, genau wie das entsprechende Salz des natürlich vorkommenden Alkaloids. Die aus dem Jodhydrat hergestellte Base schmilzt unscharf bei 70—73°.

Außerordentlich viel einfacher und schneller läßt sich das synthetische Emetin gewinnen, indem man an Stelle von Dimethylsulfat nascierendes Diazomethan verwendet. (Mit fertig dargestelltem Diazomethan verläuft die Methylierung bedeutend schlechter.) Bei dieser Darstellungsmethode verfährt man am besten in folgender Weise:

3 g Cephaelin-chlorhydrat werden in 35 ccm Methylalkohol gelöst, die Flüssigkeit in Eiswasser abgekühlt, hierauf 3 ccm Nitrosomethylurethan und dann tropfenweise unter Umschütteln 20 ccm 5-prozentiger methylalkoholischer Kalilauge zugefügt. Nach zweistündigem Stehen in Eiswasser gibt man abermals 3 ccm Nitrosomethylurethan hinzu und wieder 20 ccm der methylalkoholischen Natronlauge. Dieses Gemisch wird bei gewöhnlicher Temperatur bis zum nächsten Morgen stehen gelassen, hierauf der größte Teil des Methylalkohols auf dem Wasserbade abgedunstet, der Rückstand mit kaltem Wasser angerieben und die alkalische Flüssigkeit ausgeäthert. Die weitere Aufarbeitung geschieht genau gleich wie oben beschrieben. Die Reinigung erfolgt ebenfalls am besten über das jodwasserstoffsäure Salz. Die Ausbeute ist sehr gut und das Produkt sehr rein.]

Die Analyse des bei 100° zur Gewichtskonstanz getrockneten jodwasserstoffsäuren Salzes ergab:

0.0997 g Sbst.: 0.1722 g CO<sub>2</sub>, 0.0531 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 1/2 HJ. Ber. C 47.3; H 5.8.

Gef. » 47.10, » 5.92.

### Emetäthylin.

#### Äthyläther des Cephaelins.

4.7 g wasserfreies Cephaelin-chlorhydrat werden in zirka 20 ccm absolutem Äthylalkohol gelöst, mit einer Lösung von 0.87 g Natrium in Alkohol und 1.15 g Diäthylsulfat im Rohr 5—6 Stunden auf 58—60° erwärmt. Nachdem man noch über Nacht hat stehen lassen,

wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit kaltem Wasser angerieben. Die Aufarbeitung erfolgt genau wie beim synthetischen Emetin. Das Jodhydrat krystallisiert aus Alkohol sehr gut in reinweißen Drusen und schmilzt bei langsamem Erhitzen etwa 2—3° tiefer als das Emetin-jodhydrat, nämlich bei 209—210°. Auch die Emetäthylin-Base, die aus dem Jodhydrat mit Ammoniak freigemacht wird, hat einen Schmelzpunkt, der um eine Kleinigkeit tiefer, als beim Emetin selbst liegt, nämlich unscharf zwischen 68—71° bei langsamem Erhitzen.

0.1002 g Sbst.: 0.1770 g CO<sub>2</sub>, 0.0544 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 2 HJ. Ber. C 47.98, H 5.90.

Gef. » 48.17, » 6.03.

### Emetpropylin.

#### Propyläther des Cephaelin.

5.6 g wasserfreies Cephaelin-chlorhydrat werden in 20 ccm absolutem Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 1 g Natrium in Alkohol und 1.71 g Propyljodid versetzt und die Mischung im Rohr zirka 8 Stunden auf 57—60° erwärmt. Nach dem Stehen über Nacht wird die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert, der Rückstand mit kaltem Wasser angerieben, bis er flockig geworden, dann nach dem Alkalisieren mit Natronlauge im Scheidetrichter ausgeäthert. In der wäßrig-alkalischen Lösung bleibt das unveränderte Cephaelin zurück, das leicht wiedergewonnen werden kann.

Die ätherische Schicht wird auf dem Wasserbade verdunstet und der Rückstand mit wenigen ccm verdünnter Salzsäure angerieben. Noch ehe er sich darin vollständig aufgelöst hat, beginnt schon die Krystallisation des Chlorhydrates. Nach kurzer Zeit ist ein dicker Brei von Krystallnadeln abgeschieden. Man nutsch ab, wäscht einmal mit Wasser nach und krystallisiert das Emetpropylin-chlorhydrat aus heißem Wasser um. So erhält man es in prachtvollen, weißen, filzigen Nadeln, die in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht löslich sind. Bemerkenswert ist das große Krystallisationsvermögen, das also in der homologen Reihe der Emetine bis zum Emetpropylin schnell ansteigt, um nachher rapid wieder zu fallen.

Die aus dem Chlorhydrat durch verdünntes Ammoniak abgeschiedene, im Hochvakuum getrocknete Emetpropylin-Base schmilzt unscharf zwischen 58—60°.

0.1119 g Sbst.: 0.2616 g CO<sub>2</sub>, 0.0794 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 2 HCl. Ber. C 63.99, H 7.96.

Gef. » 63.75, » 7.88.

## Emetallylin.

## Allyläther des Cephaelins.

5.6 g wasserfreies Cephaelin-chlorhydrat in wenig Alkohol gelöst, 1 g Natrium in Alkohol aufgelöst und 1.7 g Allyljodid werden 6 Stunden auf 55–60° im Rohr erwärmt. Hierauf wird der Alkohol abgedunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung hinterläßt beim Abdunsten einen Rückstand, der in sehr wenig Wasser und einigen Tropfen Salzsäure aufgenommen wird. Beim Stehen und <sup>1</sup>/<sub>4</sub> Kühlen dieser Lösung krystallisiert das Chlorhydrat des Emetallylins aus. Aus Wasser umkrystallisiert erhält man schöne, weiße Nadeln, die in heißem Wasser leicht, in kaltem Wasser mäßig löslich sind. Das Jodhydrat konnte bisher nicht krystallisiert gewonnen werden. Die Analyse stimmte auf die berechnete Formel.

## [Methyl-emetin]-dijodmethyolat.

3 g Emetin-chlorhydrat werden in 75 ccm Wasser gelöst, dazu 3 g Jodmethyl und 6 g wasserfreie Soda gefügt und nach Zusatz von 30 ccm Alkohol die Mischung am Rückflußkühler 3–4 Stunden gekocht. Hierauf wird die Lösung auf dem Wasserbade so lange eingedunstet, bis der Alkohol verflüchtigt ist und dann mit Chloroform zweimal extrahiert. Die abgedunsteten Chloroformauszüge hinterlassen eine amorphe, bräunliche Masse. Diese wird mit sehr wenig lauwarmem Alkohol angerieben, wobei hauptsächlich ein amorphes Nebenprodukt in Lösung geht. Der zurückbleibende zähe Rückstand wird aus kochendem Wasser, unter Zusatz von Tierkohle, umkrystallisiert. Beim Erkalten der Lösung krystallisiert das Methylemetin-dijodmethyolat in weißen, derben Krystallen aus. Durch nochmalige Krystallisation aus heißem Wasser wird es in vollkommen reinem Zustande erhalten. Das bei 100° getrocknete Produkt erweicht bei 214° und ist bei 222° richtig geschmolzen (unkorr.).

Zu den folgenden Analysen wurde eine bei 110° getrocknete Probe benutzt:

0.1182 g Sbst.: 0.2115 g CO<sub>2</sub>, 0.0691 g H<sub>2</sub>O. — 0.1776 g Sbst.  
0.1060 g AgJ.

C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>J<sub>2</sub>. Ber. C 49.33, H 6.21, J 32.63.

Gef. » 48.98, » 6.23, » 32.26, 32.52.

Das Methylemetin-dijodmethyolat hat starke Curare-Wirkung. Da zugleich die Wirkung auf das Herz gering ist, so kann es als vollwertiger Ersatz des Curare betrachtet werden, vor dem es die angenehmere Löslichkeit und genauere Dosierbarkeit voraus hat.

Hofmannscher Abbau des [Methyl-emetin]-dijodmethylats.

3 g Methylemetin-dijodmethylat werden mit Silberoxyd in wäßriger Lösung gekocht. Dann wird von dem gebildeten Jodsilber und überschüssigen Silberoxyd abgenutscht und das klare, stark alkalisch reagierende Filtrat im Ölbad erst bei gewöhnlichem Druck und hierauf im Vakuum eingedunstet.

Die zurückbleibende zähe, glasige Masse wird im Hochvakuum bei 3 mm Druck der Destillation unterworfen. Bei 283—284° geht dabei eine wasserhelle, kaum gelblich gefärbte Flüssigkeit über. Wenn das Destillat anfängt, sich bräunlich zu färben, wird die Destillation abgebrochen. Die überdestillierte Base erstarrt beim Erkalten zu einer zähen, glasigen Masse, die bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Sie wurde in absolutem Äther, von dem sie sehr leicht aufgenommen wird, gelöst, und hierauf in die filtrierte Ätherlösung trocknes Salzsäuregas eingeleitet. Dabei fiel das Chlorhydrat aus. Dieses ist sehr leicht löslich in Alkohol und Wasser. Die Verbindung entfärbt in schwefelsaurer Lösung Kaliumpermanganat momentan, hat also stark ungesättigten Charakter.

Die Analyse des bei 110° getrockneten Chlorhydrates ergab:

0.1013 g Sbst.: 0.2378 g CO<sub>2</sub>, 0.0758 g H<sub>2</sub>O. — 0.1020 g Sbst.: 4.1 ccm N (21°, 750 mm). — 0.1074 g Sbst.: 0.0596 g AgCl.

C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.CH<sub>3</sub>, 2HCl. Ber. C 64.49, H 8.12, N 4.70, Cl 11.92.

Gef. » 64.01, » 8.34, » 4.58, » 11.65.

Aus der Analyse geht hervor, daß bei der ersten Phase des Hofmannschen Abbaues kein Stickstoff abgespalten wurde und demnach im Emetin beide Stickstoffatome in Ringen angeordnet sind.

Nun wurde das nach der obigen Vorschrift gewonnene salzsaure Salz des Anhydro-trimethylemetins, C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.CH<sub>3</sub>, 2HCl, mit Soda und Jodmethyl in wäßrig-alkoholischer Lösung gekocht. Auf 1 g Substanz wurden 4 g Soda, 3 g Jodmethyl, 15 ccm Wasser und 10 ccm Alkohol verwandt. Nachdem das Erhitzen 4 Stunden gedauert hatte, wurde die Lösung auf dem Wasserbade so lange eingedunstet, bis der Alkohol sich verflüchtete und dann mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Der nach dem Abdunsten der Chloroformlösung zurückbleibende harzige Rückstand wurde in verdünntem Alkohol aufgenommen, die Lösung mit überschüssigem Silberoxyd behandelt und nach der Filtration die stark alkalisch reagierende Flüssigkeit im Ölbad erst bei gewöhnlichem Druck, nachher im Vakuum eingedunstet. Bei der Destillation im Hochvakuum bei 3 mm Druck ging dann ein schwach gelblich gefärbtes Öl über, das beim Erkalten ebenfalls kollophoniumartige Konsistenz annahm. Es wurde in absolutem Äther auf-

genommen. die Lösung filtriert und mit Salzsäuregas das Chlorhydrat ausgefällt.

Das bei 110° getrocknete Chlorhydrat ergab folgende Analysendaten:

0.1716 g Sbst.: 0.4408 g CO<sub>2</sub>, 0.1230 g H<sub>2</sub>O. — 0.0963 g Sbst.: 2.4 ccm N (19°, 751 mm).

C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, HCl. Ber. C 70.48, H 8.01, N 2.65.

Gef. » 70.05, » 7.96, » 2.82.

Die Verbindung hat stark ungesättigten Charakter, entfärbt Kaliumpermanganat momentan. Sie ist aus dem Anhydro-trimethylemetin durch Abspaltung von 2 Mol. Wasser und 1 Mol. Trimethylamin entstanden. Ein Stickstoffatom des Moleküls wurde demnach abgespalten, eines blieb erhalten. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß ein Stickstoffatom des Emetins zwei Ringen zu gleicher Zeit, das andere dagegen nur einem Ringsystem angehört.

#### Dehydro-emetinjodid.

1.2 g Emetin-chlorhydrat wurden in die Base übergeführt, diese in 40 ccm Alkohol gelöst und mit 1.6 g Jod zusammen 2 Stunden im Rohr auf 100° erwärmt. Hierauf wurde der Rohrinhalt in Bicarbonatlösung gegossen, wobei ein goldgelber Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abgenutscht, in reinem Wasser suspendiert, fein verteilt und mit einer Lösung von SO<sub>2</sub> in Wasser einige Minuten digeriert, wobei er eine goldgelbe Farbe annahm. Nun wurde er wieder abgenutscht, mit Wasser ausgewaschen und aus sehr verdünnter, heißer Essigsäure umkrystallisiert. Beim Erkalten scheidet sich die neue Verbindung in schönen, goldgelben, zu Drusen verwachsenen Nadelchen aus. Diese sind sehr leicht löslich in Alkohol, Eisessig, sehr schwer löslich in Wasser, auch heißem; unlöslich in Äther. Die Ausbeute ist nicht sehr gut. Durch Alkalien, auch durch Natronlauge, wird die Substanz nicht verändert. Sie kann sogar aus verdünnter Natronlauge umkrystallisiert werden.

Der Schmelzpunkt der reinen, getrockneten Verbindung liegt bei 177—179° (unkorr.)

Durch Behandeln mit Silberoxyd wird das Jod herausgenommen, und man bekommt eine gelbe, neutral reagierende Lösung, aus der sich mit Äther nichts ausschütteln läßt und die beim Eindunsten einen gelben Firnis zurückläßt, der nicht krystallisiert, und getrocknet den Schmelzpunkt von 110° zeigt.

Das bei 100° getrocknete Dehydroemetinjodid ergab folgende Analysenzahlen:

0.1208 g Sbst.: 0.2194 g CO<sub>2</sub>, 0.0532 g H<sub>2</sub>O. — 0.1210 g Sbst.: 0.2589 g CO<sub>2</sub>, 0.0617 g H<sub>2</sub>O. — 0.1005 g Sbst.: 3.9 ccm N (20°, 746 mm). — 0.1072 g Sbst.: 0.0420 g AgJ.

C<sub>79</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>J. Ber. C 58.08, H 5.39, N 4.66, J 21.19.  
Gef. » 58.20, 58.35, » 5.74, 5.71, » 4.35, » 21.16.

## 219. M. Claasz: Über das Indigo-Chromophor.

[Mitteilung aus dem Org.-chem. Laborat. der Kgl. Techn. Hochsch. Danzig.]  
(Eingegangen am 29. Juli 1916; vorgetragen vom Verfasser in der Sitzung am 24. Juli.)

Die über den Zusammenhang von Farbe und Konstitution der Farbstoffe der Indigoklasse, vornehmlich des Indigoblaus, des Thioindigorots und der indigoiden Farbstoffe, ausschließlich herrschende Ansicht ist die, daß das farbgebende Prinzip die sogenannte konjugierte Doppelbindung CO.C:C.CO sei. Diese Gruppe betrachtet man als das eigentliche Chromophor, das in Gegenwart der auxochromen Gruppen NH oder S diesen Substanzen Farbstoffcharakter verleihen soll.

Hervorgegangen ist diese Anschauung aus der von O. N. Witt in die Farbstoffchemie eingeführten Lehre von den Chromophoren und Auxochromen und wird, obgleich für die farbstoffgebende Eigenschaft der Atomgruppe CO.C:C.CO ein zweites Beispiel in der Chemie nicht existiert, als einfache Tatsache hingenommen, weil der Wittsche Satz für die Indigoklasse nach der bisher gebräuchlichen Formulierung des Indigos keine andere<sup>1)</sup> Deutung zuläßt. In diesem Sinne äußern sich dann auch die verschiedensten Autoren<sup>1)</sup>, auch noch in letzter Zeit, gelegentlich ihrer Publikationen auf diesem Gebiet.

Die Wittsche Theorie ist nun aber mit der Zeit ihrer Entwicklung dahin erweitert, daß Verbindungen der aromatischen Reihe nicht allein durch das Vorhandensein chromogener und auxochromer Gruppen im Molekül, sondern durch ihre gegenseitigen Beziehungen zu einander, d. h. durch die dadurch hervorgerufene Atomverschiebung und das Auftreten von Doppelbindungen in Farbstoffe verwandelt werden. Man nimmt heute an, daß diese Beziehungen ausschließlich zu chinoiden Bindungen führen, und daß Farbstoffe ihre Farbe und ihren Charakter lediglich diesen chinoiden Bindungen verdanken. Sie entstehen meistens infolge Umlagerung beweglicher auxochromer Wasser-

<sup>1)</sup> P. Friedländer, M. 29, 359 [1908]; B. 41, 772 [1908]. L. Kalb, B. 42, 3644 [1909]. W. Herzog und Ad. Jolles, B. 48, 1574 [1915].