

Mitteilung aus dem chemischen und pharmazeutischen
Institute der Universität Halle.

Zur Kenntnis des Lappakonitins.

Von Heinrich Schulze.

(Mitbearbeitet von Fritz Ulfert.)

(Eingegangen den 25. VIII. 1922.)

Die ersten Angaben über das Vorkommen von Alkaloiden in *Aconitum septentrionale* rühren von v. Schroff jun.¹⁾ her. Aus einer kleinen Menge selbstgesammelter Wurzeln ließ er ein spirituöses Extrakt herstellen und untersuchte es nach Dragendorffs Methode, die Adelheim bei *Aconitum Lycoctonum* angewandt hatte²⁾. Er erhielt dabei eine kleine Menge von Krystallen, die Alkaloidnatur zeigten und sich als sehr giftig erwiesen. Eine in Aussicht gestellte weitere Mitteilung über den Gegenstand ist nicht erfolgt.

Wesentlich erweitert wurden unsere Kenntnisse der Alkaloide von *Aconitum septentrionale* durch H. V. Rosendahl³⁾, der in einer ausgezeichneten Monographie *Aconitum septentrionale* behandelt hat und neben dem pharmakognostischen und pharmakologischen Teile seiner Arbeit auch die Alkaloide eingehend behandelt. Seinen Untersuchungen legte er Material zugrunde, das aus verschiedenen Teilen des nördlichen Schwedens stammte, und das zu Beginn und gegen Ende der Blütezeit gesammelt war. Er konnte auch zeigen, daß auch in den oberirdischen Teilen der Pflanze die Alkaloide vorhanden sind, wenn sich auch in den Wurzeln 15–17 mal soviel Alkaloid findet als in den Blättern.

Rosendahl fand drei Alkaloide auf, die er als Lappakonitin, Septentrionalin und Cynoctonin bezeichnete.

Zur Gewinnung bediente er sich der von Dragendorff bei der Abscheidung der Alkaloide von *Aconitum Lycoctonum* benutzten Methode: er digerierte 2 kg der Droge mit 6 kg Weingeist bei 15° und wiederholte diesen Auszug noch zweimal. Die vereinigten Auszüge destillierte er bei 70° im Vakuum größtenteils ab. Den sirupdicken Rückstand befreite er von den letzten Teilen des Alkohols durch Abdampfen bei 30° an der Luft und nahm ihn dann mit der vierfachen Menge Wassers auf. Vom ausgeschiedenen Fett filtrierte er ab und schüttelte das sauer reagierende Filtrat so lange mit Aether aus, als sich dieser noch farbte. Die nunmehr klare braunrote Flüssigkeit machte er mit Bikarbonat schwach alkalisch und zog wiederum mehrmals mit Aether aus. Aus der schnell in eine Glasschale gegossenen hellgelben Aetherlösung schossen sofort kleine farblose sechseckige Krystalle

¹⁾ Beitrag zur Kenntnis des Akonit (Wien 1871); Jahresbericht der Pharmazie 6, 102–108 (1871).

²⁾ Dissert. Dorpat 1869, 38; Jahresbericht der Pharmazie 5, 533 (1869).

³⁾ Arbeiten des Pharmakologischen Instituts Dorpat XI–XII (1895).

aus, deren Menge sich beim Verdunsten des Lösungsmittels noch vermehrte. In der Mutterlauge verblieb ein gelber harzähnlicher, in Alkohol leicht löslicher Rückstand.

Die mit Aether ausgezogene alkalische Flüssigkeit zog er dann erschöpfend mit Chloroform aus. Beim Verdunsten des Chloroforms erhielt er einen braunen extraktartigen Rückstand, der starke Alkaloidreaktionen gab. Nach dem Trocknen ließ er sich in einen ätherlöslichen und einen in Aether unlöslichen Anteil zerlegen. Der lösliche Teil stimmte mit dem Rückstande überein, der bei der Abdunstung der Mutterlauge des krystallisierten Alkaloides erhalten war. Aus dem in Aether unlöslichen Teile konnte er durch Behandeln mit Alkohol noch eine weitere Menge des krystallisierten Alkaloides erhalten. Die Mutterlauge davon befreite er von Alkohol und schüttelte mit Chloroform aus. Nach dem Verdunsten erhielt er eine graubraune harzartige Masse, die in Aether fast unlöslich war.

Dem krystallisierten Alkaloid, dessen Schmelzpunkt er bei 205,1° korr. fand, legte er den Namen Lappakonitin bei. $[\alpha]_D^{25} = +25,69^\circ$, leicht löslich in Chloroform, in Benzol 1 : 16, in Alkohol 1 : 126, in Aether 1 : 330, in Wasser 1 : 1472, in Petroläther (0,661) 1 : 1707. Die Lösungen des Alkaloids in Säuren zeigen rotviolette Fluoreszenz. Durch die Analyse der freien Base und ihres amorphen Goldsalzes stellte er die Formel $C_{21}H_{28}N_2O_8$ für das Lappakonitin auf. Durch Einwirkung von Bromwasser auf das salzsaure Salz erhielt er ein Tribromlappakonitin, das amorph war und offenbar nur ein Perbromid darstellte.

Er hat dann weiter einige Spaltungsversuche mit dem Lappakonitin ausgeführt. Bei viertägigem Erhitzen der Base mit der zwanzigfachen Menge Wassers im Rohr auf 150° erhielt er eine braunrote harzähnliche Masse, die Alkaloidreaktionen gab. Die wässrige, hellgelb gefärbte Flüssigkeit reagierte alkalisch und gab nach dem Ansäuern mit Salzsäure an Aether nadelförmige, sauer reagierende Kryställchen ab, die bei 75° sublimieren, und deren alkoholische Lösungen durch Eisenchlorid blauviolett gefärbt werden. Die mit Aether extrahierte Flüssigkeit gab nach dem Uebersättigen mit Bikarbonat an Aether eine gelbbraune amorphe Masse ab, die Alkaloidreaktionen gab. Es gelang ihm aber weder das saure, noch das alkaloidartige Spaltstück in reiner Form zu erhalten.

Ebensowenig befriedigende Ergebnisse lieferte ihm die Spaltung mit 4%iger Natronlauge. Bei zweitägigem Erhitzen des feingepulverten Alkaloides mit der zwanzigfachen Menge dieser Lauge im Drucktopf auf 180° erhielt er eine gelbrote Lösung, die nach dem Ansäuern mit Salzsäure an Aether braungelbe feine Nadelchen abgab. Durch Sublimation bei 75–90° erhielt er farblose Krystalle, die sauer reagierten, stickstofffrei waren und bei 114° schmolzen. Rosendahl hat eine Reihe von Reaktionen mit der Substanz ausgeführt, gibt aber keine Analyse an. Die saure Lösung machte er dann mit Bikarbonat alkalisch und zog mit Aether erschöpfend aus. Nach dem Verdunsten des Aethers erhielt er eine weiße, teilweise krystallinische Masse, die Alkaloidreaktionen gab. Rein schmolz sie bei 98°, war löslich in Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol. Eine Analyse hat er nicht ausgeführt; er gibt nur an, das Spaltalkaloid sei weder mit dem Lappakonitin, noch mit dem Lyocotonin identisch.

An Chloroform gab die Lösung dann weiter einen alkaloidartigen Rückstand ab, der nach dem Umlösen aus Alkohol bei 106° schmolz. Der neue Körper war leicht löslich in Alkohol und Chloroform, schwer löslich in Benzol, fast unlöslich in Aether. Auch dieses Produkt konnte nicht analysiert werden.

Rosendahl zog aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß das Lappakonitin bei der Spaltung mit Natronlauge in zwei einander nahestehende Alkaloide, von denen keines mit dem Lycocetonin oder dem Acolyctin identisch sei, und in eine Säure zerfalle, die weder mit Benzoesäure noch mit Dragendorffs Lycocetoninsäure¹⁾ identisch sei.

Das zweite Alkaloid, das er Septentrionalin nannte, ist — wie vorher erwähnt — in den Mutterlaugen des Lappakonitins enthalten, einen weiteren Teil konnte Rosendahl aus dem Chloroformextrakt durch Ausziehen mit Aether, der das Septentrionalin leicht löst, gewinnen, während das dritte Alkaloid, das er Cynoctonin nannte, in Aether sehr schwer löslich ist. Dem Septentrionalin erteilte er die Formel $C_{31}H_{48}N_2O_8$, dem Cynoctonin mit Vorbehalt $C_{36}H_{55}N_2O_{13}$. Eine spätere Arbeit von Orloff²⁾ ist lediglich präparativer Art, ohne irgendwelche positiven Angaben.

Was unsere Versuche anbelangt, so sind wir bei der Herstellung der Rohbasen, wenn auch auf etwas anderem Wege, zu den gleichen Ergebnissen wie Rosendahl gelangt. Das Lappakonitin erhielten wir entsprechend dessen Angaben in farblosen, schönen, sechsseitigen, glänzenden Tafeln. Schmp. 213,5–214,5°. (Rosendahl gibt Schmp. 206° an.) Wir wollen uns hier nur mit diesem Alkaloid befassen, über das Septentrionalin und Cynoctonin soll später berichtet werden. Das Lappakonitin ist eine ziemlich starke Base, die rotes Lackmuspapier bläut und sich unter Anwendung von Jodeosin als einsäurige Base titrieren läßt.

Rosendahl hat dem Lappakonitin die Formel $C_{34}H_{48}N_2O_8$ zuerteilt. Auf Grund der von uns bei der Spaltung des Lappakonitins gefundenen Tatsache müssen wir sie in $C_{32}H_{44}N_2O_8$ umändern. Auf diese Formel stimmen übrigens die von Rosendahl angegebenen Analysendaten ebenfalls, zum Teil sogar besser als unsere eigenen, aus Gründen, die wir im experimentellen Teile ausführen wollen.

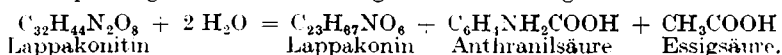
Kristallisierte Salze des Lappakonitins haben wir nicht erhalten können. Das Alkaloid enthält zwei Methoxylgruppen und eine Methylimidgruppe. Bei der Spaltung des Alkaloids kamen wir im Gegensatz zu Rosendahl zu gut definierten Produkten. Allerdings gaben wir auf Grund unserer Erfahrungen beim Lycakonitin nach einigen Vorversuchen die Spaltung mit Wasser bei höherer Temperatur auf, führten vielmehr wie beim Lycakonitin die Spaltung einmal mit Natronlauge, zum andern Male mit verdünnter Säure durch.

Als wir in Alkohol gelöstes Lappakonitin mit einem Ueberschusse von Natronlauge kochten, erhielten wir in glatter Reaktion einen in heißem Wasser löslichen Körper, der sich beim Einengen und Abkühlen der Lösung in schönen Nadeln oder Blättchen ausschied und sich als stickstoffhaltig erwies. Wir haben von dem neuen Alkaloid, das wir nach dem Vorgange der übrigen Alkaloide, deren letzte Spaltungsprodukte als Aconine bezeichnet werden,

¹⁾ Dragendorffs Lycocetoninsäure ist ein zweifelhaftes Produkt, vgl. Arch. d. Pharm. 251, 16 (1913).

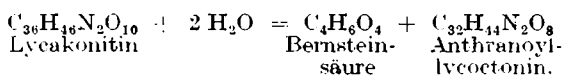
²⁾ Orloff, Pharm. Ztg. f. Rußland 36, 213–214; C. 1897, I. 1214.

Lappakonin nennen wollen, die Formel $C_{23}H_{37}NO_6$ festgestellt. Die Spaltung verläuft nach folgender Gleichung:

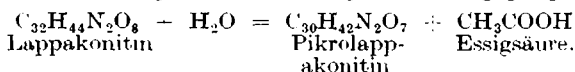


Nebenbei bildet sich — wie aus vorstehender Gleichung hervorgeht — Anthranilsäure und (wie wir später feststellen konnten) Essigsäure.

H. Schulze und E. Bierling¹⁾ haben bei der Untersuchung der Alkaloide von *Aconitum Lycoctonum* gefunden, daß man aus dem Lycakonitin, dem Succinylanthranoyllycoctonin, die Bernsteinsäure durch Behandeln mit 10%iger Salzsäure abspalten kann, während der Anthranilsäurerest noch am Lycoctonin haften bleibt.



Wir haben deshalb versucht, den von uns im Lappakonitin vermuteten Essigsäurerest durch Kochen mit 10%iger Schwefelsäure abzuspalten, um so ein Anthranoyllappakonin zu erhalten. Diese Vermutung hat sich in der Tat bestätigt. Als wir Lappakonitin mit 10%iger Schwefelsäure unter Durchleiten von Wasserdampf erhitzten, konnten wir im Destillate einwandfrei Essigsäure nachweisen. Aus der schwefelsauren Lösung konnten wir ein Alkaloid gewinnen, dem die Formel $C_{30}H_{42}N_2O_7$ zukommt. Die Spaltung ist demnach nach folgender Gleichung vor sich gegangen:



Da das neue Alkaloid zum Lappakonitin in demselben Verhältnis steht wie das aus dem Akonitin durch Abspaltung eines Acetylrestes hervorgehende Pikraakonitin²⁾, wollen wir es **Pikrolappakonitin** nennen. Das Pikrolappakonitin zeichnet sich dem Lappakonitin gegenüber durch eine noch stärkere, blaviolette Fluoreszenz seiner Lösungen aus. Während wir vom Lappakonin leicht eine Reihe von Salzen darstellen konnten, gelang uns das beim Pikrolappakonitin nicht. Nur mit Platinchlorid erhielten wir ein Doppelsalz in Form von Blättchen, die etwa die Farbe des Helianthinnatriums zeigen. Dieses Salz zeigt die Zusammensetzung $C_{30}H_{42}N_2O_7 \cdot H_2PtCl_6$; seine Schwerlöslichkeit und Zusammensetzung deuten auf eine innere Komplexbildung hin.

Betrachten wir nach den Ergebnissen unserer Untersuchung die Stellung, welche das Lappakonitin im Verhältnis zu den übrigen Akonitalkaloiden einnimmt, so zeigt sich, daß es in mancher Beziehung die Mitte hält zwischen den Alkaloiden von *Aconitum Lycoctonum* und denen der übrigen Akonitalkaloide, daß es sich aber von allen übrigen Akonitalkaloiden dadurch unterscheidet,

¹⁾ Arch. d. Pharm. 251, 21. (1913).

²⁾ Freund und Beck, Ber. 27, 720 (1894).

daß es nur zwei Methoxylgruppen enthält, während alle anderen genauer bekannten Akonitalkaloide vier davon enthalten.

Den übrigen Akonitalkaloiden, die mit Ausnahme des Lycoposidonins bei der Hydrolyse zwei einbasische Säuren liefern, schließt sich das Lappakonitin in der Weise an, daß es ebenfalls bei der Hydrolyse zwei einbasische Säuren ergibt, von denen eine Essigsäure ist, die, wie untenstehende Tabelle zeigt, schon öfter in Akonitalkaloiden aufgefunden ist. Die zweite ist Anthranilsäure, und in dem Auftreten dieser Säure zeigt sich die Aehnlichkeit mit den Alkaloiden des auch botanisch nahestehenden Aconitum Lycocotum, die bei der Spaltung Succinanil-o-carbonsäure liefern, d. h. ebenfalls ein Anthranilsäurederivat.

Die genauer bekannten Akonitalkaloide sind mit ihren Stamm-pflanzen und ihren endgültigen Spaltungsprodukten in folgender Tabelle zusammengestellt:

Stammpflanze	Alkaloid	Säuren	Basen
Aconitum Napellus L.	Akonitin ¹⁾ $C_{34}H_{47}(48)NO_{11}$	Essigsäure Benzoessäure	Akonin $C_{25}H_{41}(59)NO_8$
Aconitum Fisheri . Kusauzknollen von Hokkaido	Jesakonitin ²⁾ $C_{40}H_{51}NO_{12}$	Anissäure Benzoessäure	Akonin $C_{25}H_{41}(59)NO_8$
Aconitum Fisheri ? Kusauzknollen von Hondo	Japakonitin ³⁾ $C_{33}H_{49}(45)NO_{11}$	Essigsäure Benzoessäure	Japakonin $C_{25}H_{41}(59)NO_8$
Aconitum ferox	Pseudakonitin ⁴⁾ $C_{36}H_{50}NO_{12}$	Essigsäure Veratrumsäure	Pseudakonin $C_{25}H_{39}NO_8$
Aconitum chas- manthum Stapf	Indakonitin ⁵⁾ $C_{34}H_{47}NO_{10}$	Essigsäure Benzoessäure	Pseudakonin $C_{24}H_{39}NO_8$
Aconitum spicatum Brühl	Bikhakonitin ⁶⁾ $C_{36}H_{51}NO_{11}$	Essigsäure Veratrumsäure	Bikhakonin $C_{24}H_{41}NO_7$
Aconitum Lycocot- num L.	Lycakonitin ⁷⁾ $C_{36}H_{46}N_2O_{10}$ Myocotonin ($C_{36}H_{46}N_2O_{10}$) ₂	Lycocotonin- säure	Lycocotonin $C_{24}H_{39}NO_7$
Aconitum septen- trionale Koelle	Lappakonitin $C_{32}H_{44}N_2O_8$	Essigsäure Anthranilsäure	Lappakonin $C_{24}H_{37}NO_6$

¹⁾ M. Freund und P. Beck, Ber. 27, 720–733 (1894); H. Schulze, Arch. d. Pharm. 244, 136 (1906).

²⁾ K. Makoshi, Arch. d. Pharm. 247, 251 (1909).

³⁾ K. Makoshi, Arch. d. Pharm. 247, 270 (1909).

⁴⁾ M. Freund und R. Niederhofheim, Ber. 20, 852 (1896).

⁵⁾ W. R. Dunstan und Andrews, Journ. chem. soc. vol. 87, II, 1620 (1905).

⁶⁾ W. R. Dunstan und Andrews, Journ. chem. soc. vol. 87, II, 1650 (1905).

⁷⁾ H. Schulze und E. Bierling, Arch. d. Pharm. 251, 8–49 (1913).

Wir ersehen aus dieser Tabelle, daß die sauren Spaltungsprodukte der Akonitalkaloide sehr mannigfaltig sind. Aus der zweiten (folgenden) Tabelle, welche die alkaloidischen Spaltungsprodukte zusammenstellt, geht aber hervor, daß diese einen gewissen nahen Zusammenhang erkennen lassen, wenn sie nicht gar, wie das Spaltungsprodukt des Akonitins und Jesakonitins, die beide Akonin liefern, und wie das des Pseudakonitins und Indakonitins, die sich beide vom Pseudakonin ableiten, identisch sind.

Akonin	$C_{20}H_{26}N(CH_3)O_5(OCH_3)_4$.
Japakonin	$C_{20}H_{26}N(CH_3)O_5(OCH_3)_4$.
Pseudakonin	$C_{20}H_{24}N(CH_3)O_4(OCH_3)_4$.
Bikhakonin	$C_{20}H_{26}N(CH_3)O_4(OCH_3)_4$.
Lycotolin	$C_{20}H_{24}N(CH_3)O_3(OCH_3)_4$.

In diese Reihe ordnet sich das Lappakonin, das ebenso wie die übrigen eine Methylimidgruppe enthält, gut ein, trotzdem es nur zwei Methoxylgruppen enthält:

Lappakonin	$C_{20}H_{26}N(CH_3)O_4(OCH_3)_2$.
----------------------	-------------------------------------

Die Arbeit hat übrigens auch in botanischer Hinsicht ein bemerkenswertes Ergebnis insofern geliefert, als die schon von Rosen dahl geäußerte Ansicht, daß das *Aconitum septentrionale* Koelle eine von *Aconitum Lycotolum* L. verschiedene Art sei, durch den eingehenden Vergleich der Alkaloide bestätigt wird, da sich sowohl die sauren als die alkaloidischen Spaltungsprodukte derselben trotz mancher Ähnlichkeit als deutlich verschieden von einander erweisen.

Darstellung der Rohbasen¹⁾.

Zur möglichst sparsamen Extraktion zogen wir zunächst je 1 kg der grob gepulverten Droge mit 94%igem Weingeist im Perkulator in der für Fluidextrakte üblichen Art aus. Da der alkoholische Auszug an sich sauer reagierte, haben wir von dem sonst üblichen Säurezusatz abgesehen. Den ersten Ablauf jedes Perkulators stellten wir zur weiteren Behandlung beiseite, während wir die nächsten Auszüge bis zur Erschöpfung dazu benutzten, die Droge des nächsten in Betrieb gesetzten Perkulators damit auszuziehen. Im ganzen arbeiteten wir mit sieben Perkulatoren. Durch diese Kolonnenextraktion sparten wir Alkohol und verstärkten die Nachläufe. Wir zogen so lange aus, bis der Abdampfückstand von 100 ccm mit Salzsäure aufgenommen und filtriert mit Dragendorffschem Reagens nur noch eine minimale Trübung zeigte.

Die vereinigten Vorläufe und die drei ersten Nachläufe des letzten Perkulators destillierten wir in einem der Soxhlet'schen Apparatur nachgebildeten Destillationsapparate bei einer 60° nicht übersteigenden Temperatur im Vakuum ab. Das so dargestellte Konzentrat stellten wir längere Zeit zur Seite (vierzehn Tage), da wir nach den Angaben von Schrott erwarteten, es

¹⁾ Die Wurzeln hat Herr Schulvorsteher Henriksson in Dals-Rostock, Schweden in den Jahren 1914, 1915, 1916 und 1918 für uns einsammeln lassen. Diesem Herrn sowie der Firma Caesar & Loretz, die in liebenswürdigster Weise die Vermittelung übernommen hatte, möchten wir auch an dieser Stelle verbindlichst danken.

würde sich Saccharose ausscheiden, die H. S c h u l z e und E. B i e r - l i n g bei Aconitum Lycoctonum ebenfalls gefunden hatten. Da ein Auskrystallisieren nicht erfolgte, dampften wir weiter bei 60° im Vakuum zur Extraktstärke ein. Der dicke sirupförmige Rückstand wurde mit der doppelten Menge Wassers verdünnt und einige Tage stehen gelassen. Dabei schieden sich reichliche Mengen einer fettartigen Masse ab, die wir durch Ausziehen mit Aether im H a g e m a n n s c h e n Apparate beseitigten. Aus der in Aether übergegangenen Lösung destillierten wir den Aether ab und gewannen so ein dickflüssiges, öliges Fett, das wir später auf Lappakonitin bzw. Alkaloide weiter verarbeiteten, nachdem wir das Fett sämtlicher von uns verwandter Droge gesammelt hatten. Wir gewannen daraus 8,16 g Rohalkaloid und aus diesem 3,5 g reines Lappakonitin.

Die nach Entfernung des Fettes erhaltene klare braunrote wässrige Flüssigkeit versetzten wir mit einem Ueberschuß von Natriumbikarbonat. Bei eintägigem Stehen unter häufigem Umschütteln setzte sich am Boden des Gefäßes ein graugelbes bis bräunliches Pulver ab, das wir auf der Nutsche absaugten. Das so gewonnene Rohalkaloid trockneten wir im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure. Aus dem Filtrate schieden sich bei der nachfolgenden Extraktion mit Aether im H a g e m a n n s c h e n Apparate noch weitere Mengen des Alkaloides ab.

Die Ausbeute an rohem Lappakonitin betrug:

aus 7000 g Droge der Ernte von 1914	45,0 g;
aus 5650 g Droge der Ernte von 1915	40,1 g;
aus 4200 g Droge der Ernte von 1916	35,3 g;
aus 2500 g Droge der Ernte von 1918	44,5 g.

Die vom Lappakonitin befreite alkalische Flüssigkeit behandelten wir zur Gewinnung des nach R o s e n d a h l in der Pflanze weiter vorhandenen Septentrionalins und Cynoctonins in folgender Weise.

Das von ihm eingeschlagene Verfahren der Ausschüttlung mit Chloroform gaben wir nach den ersten orientierenden Versuchen auf, da die Flüssigkeit auch nach zehnmaligem Ausschütteln noch immer positive Alkaloidreaktionen gab, trotzdem in das Chloroform kaum mehr Alkaloid hineinging. Da auch andere Lösungsmittel, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff usw. keine besseren Ergebnisse lieferten, fällten wir aus der mit Aether ausgezogenen alkalischen Lösung sämtliche noch darin enthaltenen Alkaloide mit M a y e r s Reagens aus. Den Niederschlag der komplexen Mercurijodide zersetzten wir nach dem Absaugen und Trocknen im Exsikkator mit Schwefelnatrium. Wir filtrierten vom ausgeschiedenen Quecksilbersulfid ab, verjagten den Schwefelwasserstoff durch einen Luftstrom und zogen dann bis zur Erschöpfung mit Chloroform aus. Nach dem Abdestillieren hinterblieb ein dunkelbraunes Extrakt, das so lange auf dem Wasserbade mit destilliertem Wasser digeriert wurde, als dieses noch gefärbt wurde. Es blieb ein dunkelbrauner Rückstand zurück, der getrocknet eine braune Masse ergab, die offenbar identisch ist mit dem Roh-Septentrionalin von R o s e n d a h l.

Die gesammelten wässerigen Auszüge verarbeiteten wir auf *Rosendahls Cynoctonin*.

Ueber diese beiden Alkaloide wird später berichtet werden.

Lappakonitin.

Zur Reindarstellung krystallisierten wir die Rohbase mehrfach aus heißem Alkohol um. Bei weiteren Versuchen schlugen wir aber ein anderes Verfahren ein, das einfacher war und weniger Verluste befürchten ließ. Unter Vermeidung jeglicher Erwärmung lösten wir das Rohlappakonitin in verdünnter Salzsäure. Die filtrierte Lösung versetzten wir dann tropfenweise so lange mit verdünntem Ammoniak, bis eine sehr geringe bleibende Trübung von grauen Flocken sich zeigte. Dadurch fielen die färbenden Verunreinigungen, die beim bloßen Umkrystallisieren aus Alkohol nur schwierig zu beseitigen sind, zum größten Teile aus und ließen sich von der Lösung leicht abfiltrieren.

Nach Zusatz von Aether und einer weiteren Menge von Ammoniak erhielten wir nun das Lappakonitin in krystallinischer, leicht filtrierbarer Form. Durch zwei- bis dreimaliges Umkrystallisieren aus Alkohol gewannen wir das *Lappakonitin* in reiner Form. Es sind entsprechend den Angaben *Rosendahls* schön ausgebildete, sechseckige Tafeln. Die ersten Mutterlaugen vom Lappakonitin lieferten noch etwas ätherlösliches, nicht krystallisierendes Alkaloid, offenbar *Rosendahls Septentrio-nalin*, und etwas ätherunlösliches, ebenfalls nicht krystallisierendes Alkaloid, sein *Cynoctonin*. Sie wurden für eine spätere Untersuchung zurückgestellt.

Den Schmelzpunkt des Lappakonitins, den *Rosendahl* zu 206° angibt, fanden wir etwas höher bei $213,5--214,5^{\circ}$. Es wird bei 208° gelb und schmilzt scharf bei der angegebenen Temperatur.

Das Lappakonitin reagiert deutlich alkalisch, sein Geschmack ist zunächst bitter, ruft dann eine prickelnde, zunächst erwärmende, dann kühlende Empfindung hervor und erzeugt auf der Zunge eine Anästhesie, eine Beobachtung, die schon *Rosendahl* angibt.

Die Lösungen der Base mit Säuren zeigen eine schwache, rotviolette Fluoreszenz. Beim Stehen wird diese intensiver, offenbar unter Bildung von Pikrolappakonitin.

1,343 g Substanz gelöst zu 27,6104 ccm Benzol drehen im 200-mm-Rohr bei $25^{\circ} + 2,15^{\circ}$; mithin $[\alpha]_D^{25} = -22,102^{\circ}$

1,142 g Substanz gelöst zu 25,0405 ccm Benzol drehen im 200-mm Rohr bei $25^{\circ} + 2,05^{\circ}$; mithin $[\alpha]_D^{25} = -22,49^{\circ}$

Rosendahl fand in alkoholischer Lösung $[\alpha]_D^{18,5} = +25,69^{\circ}$

Bei der Bestimmung des Molekulargewichtes, die wir durch Titration mit $\frac{1}{10}$ -N.-Schwefelsäure unter Anwendung von Jodeosin ausgeführt haben, fanden wir unter der Annahme, daß eine einsäurige Base vorliege, folgende Werte:

0,4769 g verbrauchten 7,845 ccm $\frac{1}{10}$ -N.- H_2SO_4 ; gefunden: Aequ.-Gew. 607,91.

0,5136 g verbrauchten 8,457 ccm $\frac{1}{10}$ -N.- H_2SO_4 ; gefunden: Aequ.-Gew. 607,31.

Rosendahl fand bei der Titration mit $\frac{1}{10}$ -N.-H₂SO₄ durchschnittlich 623. Aus der Analyse des amorphen Goldsalzes berechnet er 566.

Bei der Bestimmung nach Beckmann unter Anwendung von Benzol als Lösungsmittel fanden wir mit bei 100° und 40 mm getrocknetem Materiale:

1,2634 g Substanz	=	22,0943 Benzol	Δ 0,473°	Mol.-Gew. 604,46.
1,3430 g Substanz	=	23,1658 Benzol	Δ 0,483°	Mol.-Gew. 600,14.
1,1412 g Substanz	=	21,0582 Benzol	Δ 0,450°	Mol.-Gew. 602,11.
Berechnet für C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₈ : 584,37.				

Die Elementaranalyse führten wir mit Material aus, das bei 100° und 40 mm zur Konstanz getrocknet war.

1. 0,2045 g Substanz	=	0,4998 CO ₂	0,1416 H ₂ O.
2. 0,1952 g Substanz	=	0,4772 CO ₂	0,1430 H ₂ O.
3. 0,1972 g Substanz	=	0,4803 CO ₂	0,1400 H ₂ O.
4. 0,1984 g Substanz	=	8,60 ccm N	(758 mm 23°).
5. 0,2200 g Substanz	=	9,55 ccm N	(757 mm 23°).

Gefunden:	C	1. 66,65	2. 66,67	3. 66,43	4. —	5. —
	H	7,75	8,19	7,94	—	—
	N	—	—	—	4,99	4,99
C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₈ berechnet: C 65,7 H 7,59 N 4,79						

Der etwas zu hoch gefundene Wert für Kohlenstoff erklärt sich wohl daraus, daß wir das Material zur Analyse bei 100° und 40 mm getrocknet hatten.

Bei der Methoxyl- und Methylimidbestimmung fanden wir:

0,4328 g Substanz	=	0,3015 AgJ.(OCH ₃)
0,1575 g Substanz	=	0,1400 AgJ.(OCH ₃); 0,0639 AgJ.(NCH ₃).
0,3434 g Substanz	=	0,3116 AgJ.(OCH ₃); 0,1200 AgJ.(NCH ₃).

Gefunden sind somit:	OCH ₃	NCH ₃
	11,65	
	11,74	2,59
	11,98	2,23

Berechnet für C₂₉H₃₅N(OCH₃)₂NCH₃ sind: OCH₃ 10,62 und NCH₃ 2,04.

Spaltung des Lappakonitins mit Natronlauge.

Eine Lösung von 10,4 g fein gepulvertem Alkaloid in 100 ccm Weingeist versetzten wir in einer Nickelschale mit 50 ccm doppelt-normaler Natronlauge und erhitzen darauf die erhaltene Flüssigkeit auf dem Wasserbade, wobei sie sich allmählich gelblich färbte. Nach etwa halbstündigem Erhitzen verdampften wir den Alkohol unter ständigem Umrühren fast völlig und verdünnten den Flüssigkeitsrest mit Wasser. Es schieden sich dabei reichliche Mengen einer weißen, krystallinischen Masse ab, die wir abnutschten und mit Aether aufnahmen. Die abgesaugte Flüssigkeit zogen wir im Hagemannschen Apparat mit Aether erschöpfend aus, um den Rest des alkaloidischen Spaltproduktes zu gewinnen, das zum Teil direkt aus der Lösung auskrystallisiert, zum Teil nach dem Abdestillieren des Aethers zurückbleibt.

Das alkalische Filtrat von der Spaltung versetzten wir dann mit 50 ccm doppelt-normaler Schwefelsäure, nachdem wir es auf

ein kleines Volumen eingedampft hatten. Bei der Neutralisation entstand eine krystallinische Fällung, die beim Schütteln mit Aether leicht in diesen überging. Nach dem Abdestillieren des Aethers krystallisierten wir den stark nach Essigsäure riechenden Rückstand, nachdem wir ihn vorher auf Ton abgepreßt hatten, aus heißem Wasser um. Wir gewannen die Säure so als schwach bräunlich gefärbte Blättchen, deren Schmp. bei 141° lag. Das Filtrat davon gab mit essigsauerm Kupfer einen hellgrün gefärbten Niederschlag eines Kupfersalzes.

0,3282 g ergaben 0,0780 g $\sim$ CuO.

0,0902 g ergaben 0,0214 g CuO.

Gefunden Kupfer: Cu 18,987 18,954.

Berechnet für anthranilsaures Kupfer: Cu 18,937.

Insgesamt erhielten wir aus 15 g des Lappakonitins 3,4 g Rohsäure, die 2,8 g reine Säure ergaben und 0,6 g des grünen Kupfersalzes. Die reine Säure zeigte sich schwer löslich in kaltem, leichter in heißem Wasser. Schmp. $143-144^{\circ}$ übereinstimmend mit Anthranilsäure. Die Analyse ergab, daß tatsächlich diese Säure vorlag.

1. 0,2024 g Substanz = 0,4566 CO_2 0,0990 H_2O .

2. 0,1934 g Substanz = 16,8 ccm N ($753 \text{ mm } 22^{\circ}$).

3. 0,1896 g Substanz = 16,8 ccm N ($745 \text{ mm } 23^{\circ}$).

$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$ gefunden: C 61,52 H 5,47 N 9,96 10,13;
berechnet: C 61,28 H 5,14 N 10,22.

Lappakonin.

Den direkt bei der Verseifung erhaltenen Anteil sowie den durch Aether der alkalischen Lösung entzogenen behandelten wir, da die Lösung noch eine geringe Fluoreszenz zeigte, nochmals in alkalischer Lösung mit 25 ccm doppeltnormaler Natronlauge, verdünnten nach dem Verjagen des Alkohols stark mit Wasser und zogen mit Aether im Hagemann'schen Apparate aus. Aus der Aetherlösung krystallisierte das neue Alkaloid zum Teil direkt in derben, an der Wandung sitzenden Krystallen aus, zum Teil blieb es nach dem Abdestillieren des Aethers krystallisiert zurück. Aus 15 g Lappakonitin erhielten wir 10,63 g fast reines Spaltprodukt. Das Rohalkaloid wurde in wenig Alkohol gelöst und mit ziemlich viel Wasser versetzt. Nach mehrtägigem Stehen schied sich eine kleine, etwa 0,13–0,14 g betragende Menge von Krystallen ab, die sich später als Pikrolappakonitin erwiesen. Die davon abfiltrierte Lösung zeigte nur noch ganz schwache Fluoreszenz. Beim Eindampfen bei gelinder Wärme krystallisierte eine weiße Masse aus, die wir durch Umkrystallisation aus heißem Wasser in schönen bis zu 2 cm langen Nadeln erhielten. Wir legen diesem Spaltprodukt den Namen L a p p a k o n i n bei.

Aus heißem Wasser krystallisiert es in flachen, glänzenden, farblosen Nadeln, die leicht löslich sind in Alkohol, Benzol und Chloroform, schwerer in Aether. Die Lösung bläut Lackmus und rötet Phenolphthalein. Bei 93° sintert das Alkaloid unter Wasserdampfabgabe und schmilzt bei 96° . Beim Erkalten erstarrt es wie das

Lycotoxin zu einer amorphen, glasigen Masse, die beim Befeuchten mit Wasser wieder kristallisierte Struktur annimmt. Ein Teil des Kristallwassers wird leicht abgegeben; denn die schönen Nadeln werden beim Liegen an der Luft weiß.

0,6660 g Substanz verloren bei 100° 40 mm 0,0456 H₂O.

0,5271 g Substanz verloren bei 100° 40 mm 0,0361 H₂O.

C₂₃H₃₇NO₆ + 1½ H₂O: Gefunden H₂O 6,84 6,85.

Berechnet: H₂O 6,00.

Das Lappakonin ist rechtsdrehend. Wir fanden in 99%iger alkoholischer Lösung mit getrocknetem Materiale:

1,1314 g Substanz gelöst zu 23,417 ccm drehten im 200-mm-Rohr bei 25° + 1,57°; $[\alpha]_D^{25} = +16,248^\circ$.

1,5308 g Substanz gelöst zu 25,0405 ccm drehten im 200-mm-Rohr bei 25° 2,00°; $[\alpha]_D^{25} = +16,357^\circ$.

Auch die Elementaranalyse führten wir mit Material aus, das bei 40 mm und 100° getrocknet war.

0,2168 Substanz verloren 0,0146 H₂O; 0,2022 trockne Substanz 0,4820 CO₂, 0,1600 H₂O.

0,2016 Substanz verloren 0,0130 H₂O; 0,1886 trockne Substanz 0,4514 CO₂, 0,1508 H₂O.

0,2226 Substanz verloren 0,0144 H₂O; 0,2082 trockne Substanz 0,4948 CO₂, 0,1606 H₂O.

0,2064 Substanz verloren 0,0128 H₂O; 0,1876 trockne Substanz 0,4484 CO₂, 0,1522 H₂O.

0,2198 g Substanz gaben 7,1 ccm N (19° 754 mm).

0,2094 g Substanz gaben 6,5 ccm N (17° 750 mm).

	C	H	N
C ₂₃ H ₃₇ NO ₆ : Gefunden:	65,02	8,86	3,74
	65,27	8,94	3,60
	64,81	8,63	—
	65,19	9,08	—
Berechnet:	65,20	8,81	3,31

Gefunden H₂O: 6,73 6,45 6,47 6,38

C₂₃H₃₇NO₆ + 1½ H₂O: Berechnet H₂O 6,00

C₂₃H₃₇NO₆ + 2 H₂O: Berechnet H₂O 7,84

Die etwas hohen Werte für Stickstoff erklären sich daher, daß das Material beim Trocknen zu einer glasigen Masse schmilzt. Eine Mischung mit Kupferoxyd war deshalb nicht möglich. Die Stickstoffbestimmungen in den Salzen des Lappakonins, die sich in getrocknetem Zustande gut mischen lassen, ergaben normale Werte.

Das Lappakonin läßt sich als starkes Amin unter Anwendung von Methylrot scharf titrieren. Wir benutzten dabei Material, das im Exsikkator bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet war, also noch Kristallwasser enthielt.

0,1328 Substanz in 50 ccm Wasser gelöst verbrauchten 2,98 ccm 1/10-N.-H₂SO₄.

0,1319 Substanz in 50 ccm Wasser gelöst verbrauchten 2,94 ccm 1/10-N.-H₂SO₄.

Äquivalentgewicht: Gefunden: 446 448.

C₂₃H₃₇NO₆ + 1½ H₂O: Berechnet: 450,33.

(Schluß folgt.)

Salze des Lappakonins.

Das Hydrochlorid erhielten wir durch Einengen der mit Salzsäure neutralisierten Lösung des Lappakonins auf dem Wasserbade als eine in Wasser leicht lösliche Krystallmasse. Aus Alkohol krystallisiert das Salz auf Zusatz von Aether in farblosen Prismen aus. Schmp. unscharf bei 246–247°; schon bei 240° trat Bräunung auf.

Das Salz erwies sich als wasserfrei.

0,3222 g Substanz	=	0,1014 AgCl.
0,3952 g Substanz	=	0,1240 AgCl.
0,2690 g Substanz	=	7,3 ccm N (11° 752 mm).
		Cl N
C ₂₃ H ₃₇ NO ₆ HCl: Gefunden:	7,78	3,22
	7,76	—
Berechnet:	7,71	3,05

Analog gewannen wir das Hydrobromid, das in Wasser etwas schwerer löslich ist als das salzsaure Salz. Die aus Alkohol-Aether erhaltenen Prismen zeigten den Schmp. 240° unter Aufschäumen. Von 223° an trat Braunfärbung ein.

0,2630 g Substanz erforderten bei der Titration nach Volhard 5,25 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-AgNO₃.

0,2440 g Substanz gaben 5,9 ccm N (11° 754 mm).

	Br	N
C ₂₃ H ₃₇ NO ₆ HBr: Gefunden:	15,97	2,88
Berechnet:	15,85	2,78

Lappakoninaurichlorid.

Eine Lösung von Lappakonin in Salzsäure versetzten wir mit einem Ueberschuß von Chlorgold. Es entstand zunächst ein gelber, ölgiger Niederschlag, der sich bei längerem Verweilen in der Flüssigkeit in gut krystallisierende Nadeln umwandelte. Das Salz schmolz bei 126–127° unter Zersetzung. Es enthielt Krystallwasser, das es bei 100° verlor.

0,5204 g Substanz verloren bei 100° 0,0116.

		H ₂ O
C ₂₃ H ₃₇ NO ₆ HAuCl ₄ + 1 H ₂ O: Gefunden:	2,23	
	Berechnet:	2,30

0,5088 g Substanz (getrocknet) gaben 0,1308 Au.

	Au
C ₂₃ H ₃₇ NO ₆ HAuCl ₄ : Gefunden:	25,71
Berechnet:	25,83

Das Sulfat, Perchlorat und das Platinsalz des Lappakonins haben wir nicht in krystallisierter Form erhalten können.

Spaltung des Lappakonitins mit verdünnter Schwefelsäure.

Auf Grund einiger Vorversuche erhitzen wir 5 g Lappakonitin mit 20 ccm doppeltnormaler Schwefelsäure in einem Rundkolben, der mit einem Stützerschen Aufsatz versehen war, unter Durchleiten von Wasserdampf fünf Stunden lang. Bei der Titration des Destillates fanden wir auf Essigsäure berechnet 0,40125 g (be-

rechnete Menge Essigsäure auf 5 g Lappakonitin 0,5135 g). Das bei der Titration erhaltene Natriumacetat dampften wir zur Trockne ab. Ein Teil gab mit Alkohol und Schwefelsäure den typischen Essigestergeruch, ein anderer Teil gab mit Arsentrionyld die Kakodylreaktion. Es lag demnach zweifellos Essigsäure vor.

Die im Kolben verbliebene, stark fluoreszierende Flüssigkeit versetzten wir mit Ammoniak, wobei sich ein weißer Niederschlag abschied. Wir ließen nun die Flüssigkeit noch einige Stunden stehen und fügten darauf etwa 20 ccm Aether hinzu. Das ausgeschiedene Alkaloid löste sich beim Schütteln zunächst in Aether auf zu einem Oel, das dann allmählich krystallinisch erstarrte. Die abgenutzten Krystalle lösten wir in Salzsäure, entfärbten mit Tierkohle und fällten aus der filtrierten Lösung das freie Alkaloid wieder mit Ammoniak aus. Diese Behandlung wiederholten wir mehrfach. Durch Krystallisation aus Alkohol erhielten wir das Pikrolappakonitin rein. Ausbeute 4,5 g.

Pikrolappakonitin.

Aus heißem Alkohol krystallisiert das Pikrolappakonitin in Form derber, rechtwinkliger, tafelförmiger Krystalle, die schwach gelblich gefärbt sind. Die Krystalle zeigen starke Zwillingsbildung. In dünner Schicht erscheinen sie farblos, in dicker schwach bräunlich gefärbt. Unter dem Polarisationsmikroskope zeigen sie das Verhalten optisch-zweiachsiger Krystalle. Dem Habitus nach gehören sie wahrscheinlich dem rhombischen System an.

Das Pikrolappakonitin zeigt basische Eigenschaft, bläut Lackmuspapier und läßt sich unter Anwendung von Jodeosin als Indikator scharf titrieren. Es ist rechtsdrehend.

1,2604 g Substanz, gelöst zu 26,3363 ccm Benzol, drehten bei 25° im 200-mm-Rohr + 2,11°; $[\alpha]_D^{25} = + 22,049$.

1,2674 g Substanz, gelöst zu 27,6104 ccm Benzol, drehten bei 25° im 200-mm-Rohr + 2,03°; $[\alpha]_D^{25} = + 22,111$.

Zur Elementaranalyse trockneten wir bei 100° und 40 mm.

0,1918 g Substanz	= 0,4672 CO ₂	0,1416 H ₂ O.
0,1906 g Substanz	= 0,4662 CO ₂	0,1398 H ₂ O.
0,1678 g Substanz	= 7,9 ccm N (24° 753 mm).	
0,2024 g Substanz	= 9,5 ccm N (22° 759 mm).	

	C	H	N
C ₃₀ H ₄₂ N ₂ O ₇ : Gefunden:	66,43	8,26	5,34
	66,71	8,21	5,42
Berechnet:	66,38	7,81	5,17

0,3980 g Substanz, gelöst in 11,06 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-H₂SO₄, verbrauchten zur Neutralisation 3,769 ccm $\frac{1}{10}$ -N.-NaOH (Jodeosin als Indikator).

C₃₀H₄₂N₂O₇: Berechnetes Molekulargewicht: 542,36
Gefundenes Molekulargewicht: 545,28

1,2674 g Substanz, gelöst zu 23,2128 Benzol, zeigten Δ 0,516°.
Gefundenes Molekulargewicht: 529,06

Pikrolappakonitinplatinchlorid.

Es ist uns nicht gelungen, Salze des Pikrolappakonitins mit einfachen Säuren in krystallisierter Form zu erhalten. Auch Perchlorsäure, die mit dem Anthranoyllycoctonin, mit dem das Pikrolappakonitin eine gewisse Aehnlichkeit zeigt, ein gut krystallisierendes Salz gibt, versagte hier. Dagegen gelang es leicht, ein Salz der Platinchloridchlorwasserstoffsäure zu erhalten. Beim Versetzen einer salzsauren Lösung des Pikrolappakonitins mit Platinchlorid fällt sofort ein Niederschlag aus, der aus bräunlichen Nadelchen oder Blättchen besteht. Nach dem Absaugen und Trocknen hat er die Farbe etwa des Helianthinnatriums. Das Salz ist schwer löslich in Wasser. Beim Erhitzen zersetzt es sich oberhalb 300° bei etwa 310°, ohne daß ein scharfer Schmelzpunkt zu beobachten wäre.

0,4562 g Substanz verloren beim Trocknen bei 100° und 40 mm
0,0340 g H₂O.

$C_{30}H_{42}N_2O_7H_2PtCl_6 \cdot 4 H_2O$: Gefunden: $\frac{H_2O}{7,45}$
Berechnet: 7,01

0,4218 g trockne Substanz lieferten 0,0868 Pt.
 $C_{30}H_{42}N_2O_6H_2PtCl_6$: Berechnet: 20,50
Gefunden: 20,50
