

### XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kristiania.

#### Über die Alkaloide des nordischen Sturmhutes (*Aconitum septentrionale* Koelle).

Von

Gunnar Weidemann,

Assistent am Institut.

(Eingegangen am 14. VI. 1922.)

Über den in Norwegen und Schweden namentlich in subalpinen Waldgegenden sehr verbreiteten nordischen Sturmhut liegt bisher nur eine von Rosendahl<sup>1)</sup> ausgeführte Untersuchung vor. Er stellte die Alkaloide dar, indem er einen wässrig-spirituösen Extrakt des Rhizoms nach Abdestillation des Alkohols und Verdünnung des sirupdicken Rückstandes mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln ausschüttelte und die verschiedenen Fraktionen für sich bearbeitete. Rosendahls Ergebnisse waren, in Kürze wiedergegeben, daß die Pflanze drei in anderen *Aconitum*-arten nicht vorkommende Alkaloide enthält, nämlich:

1. Lappaconitin,  $C_{34}H_{48}N_2O_8$ , farblose, hexagonale, bei  $205,1^\circ$  schmelzende Tafeln. Als charakteristisch wird angegeben, daß sich die Lösungen dieses Alkaloids durch starke rotviolette Fluoreszenz auszeichnen. Bei zweitägiger Erhitzung auf  $150^\circ$  mit der 20fachen Menge 4%iger Natronlauge erhielt man eine krystallinische Säure und zwei Basen, die nicht analysiert wurden.

Wahrscheinlich haben sich bei dieser eingreifenden Behandlung sekundäre Spaltungsprodukte gebildet, denn eine schonendere Methode gibt andere Resultate (s. unten).

2. Septentrionalin,  $C_{31}H_{48}N_2O_9$ , gelbbraunes, amorphes Pulver, das bei  $128,9^\circ$  schmolz (veränderte schon bei  $65^\circ$  die Farbe). Auch

---

1) Rosendahl, Arbeiten des Pharmakologischen Instituts in Dorpat 1895, Bd. 11, S. 1—118.

von diesem Alkaloid erhielt man durch Erhitzen mit Natronlauge eine krystallinische Säure und zwei amorphe Basen, die nicht analysiert wurden.

3. Cynoctonin,  $C_{36}H_{55}N_2O_{13}$ , ein grauweißes, amorphes, bei  $137^\circ$  schmelzendes Pulver. Die Darstellungsweise läßt es sehr zweifelhaft erscheinen, ob ein chemisches Individuum vorliegt, und auch in bezug auf die Richtigkeit der Formel möchte der Verfasser einen Vorbehalt machen.

## Eigene Untersuchungen.

### I. Lappaconitin.

Eine im hiesigen Institut von Herrn H. Siebke begonnene Untersuchung ergab bereits für den Schmelzpunkt und verschiedene andere Eigenschaften des Lappaconitins Resultate, die nicht mit denen Rosendahls übereinstimmten. Da Herr Siebke an der Vollendung der Arbeit verhindert war, wurde mir die Fortführung übertragen. Das vorliegende Material bestand aus 94 g reinen Alkaloids, das auf folgende Weise gewonnen war: 20 kg bei  $60^\circ$  getrockneter pulverisierter Aconitknollen wurden mit 60%igem Spiritus perkoliert. Das Perkolat, das 35 l betrug, wurde im Vakuum auf 8,2 l eingedampft, worauf die wässrige, sauer reagierende, durch Fett usw. getrübbte Flüssigkeit in der gewöhnlichen Weise mit Bleiazetat gefällt wurde. Filtrat und Waschwasser wurden mit  $H_2S$  von überschüssigem Blei befreit,  $PbS$  abfiltriert und das gelbe Filtrat mit Natriumbikarbonat gefällt, wobei ein voluminöser Niederschlag entstand. Dieser wurde getrocknet und in Chloroform gelöst; ungelöst gebliebene dunkle Verunreinigungen wurden abfiltriert. Darauf wurde das Chloroform abdestilliert, bis die Flüssigkeit die Konsistenz eines dickflüssigen, bräunlichen Sirups angenommen hatte. Dieser wurde in einer eben hinreichenden Menge absoluten Alkohols gelöst und dann das Lösungsmittel abdestilliert, bis das Destillat nicht mehr nach Chloroform roch. Beim Abkühlen und Umrühren mit einem Glasstab schied sich das Alkaloid als ein feines, weißes, krystallinisches Pulver aus, das nach viermaligem Umkrystallisieren aus Alkohol einen konstanten Schmelzpunkt von  $223^\circ$  aufwies.

Aus einer warmen, gesättigten alkoholischen Lösung scheidet sich das Lappaconitin bei langsamer Abkühlung in 3—4 mm großen, harten, glashellen, sechseckigen Tafeln ab. Eine von Herrn E. Berner, Assistent an der Technischen Hochschule zu Trondhjem, freundlichst vorgenommene Untersuchung hat ergeben, daß es sich um monokline,

pseudohexagonale Krystalle handelt. Die scheinbar ganz ebenen Basisflächen erwiesen sich als niedrige sechsstellige Pyramiden.

Lappaconitin ist so gut wie unlöslich in Wasser und in Äther, schwer löslich in kaltem Alkohol und in Benzol, einigermaßen leicht löslich in kochendem Alkohol, sehr leicht löslich in Chloroform. Die Lösungen fluoreszieren nicht. Die von Rosendahl angegebene Fluoreszenz rührt wahrscheinlich von Verunreinigungen mit Septentrionalin oder mit Spaltungsprodukten des Lappaconitins her (s. unten).

#### Analysen.

Die Analysen wurden mit bei 105° getrocknetem Alkaloid vorgenommen; das Alkaloid enthielt weder Krystallwasser noch Krystallalkohol.

#### Verbrennungen:

1. 0,1811 g ergaben 0,4274 g CO<sub>2</sub> und 0,1074 g H<sub>2</sub>O = 64,36% C und 6,65% H.
2. 0,1818 g ergaben 0,4320 g CO<sub>2</sub> und 0,1110 g H<sub>2</sub>O = 64,80% C und 6,84% H.
3. 0,1804 g ergaben 0,4236 g CO<sub>2</sub> und 0,1118 g H<sub>2</sub>O = 64,15% C und 6,95% H.
4. 0,1809 g ergaben 0,4258 g CO<sub>2</sub> und 0,1121 g H<sub>2</sub>O = 64,20% C und 6,94% H.
5. 0,3028 g ergaben bei 19,8° und 760 mm Hg-Druck 12,3 ccm N = 4,63%.
6. 0,2110 g ergaben bei 20° und 754 mm Hg-Druck 8,25 ccm N = 4,52%.
7. 0,2589 g ergaben bei 18,5° und 754 mm Hg-Druck 11,0 ccm N = 4,72%.
8. 0,2352 g ergaben bei 20° und 758 mm Hg-Druck 9,45 ccm N = 4,56%.

Gefunden im Mittel:

C = 64,38%  
H = 6,85%  
N = 4,60%

Berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>:

C = 64,39%  
H = 7,08%  
N = 4,69%

#### Titrierung des Lappaconitins.

Das Alkaloid wurde im Überschuß von  $\frac{n}{10}$  HCl gelöst und mit  $\frac{n}{10}$  NaOH unter Verwendung von Methylorange als Indikator zurücktitriert. Nur das eine Stickstoffatom war säurebindend.

1. 0,3256 g verbrauchten 5,55 ccm  $\frac{n}{10}$  HCl. Molekulargewicht = 587.
2. 0,3558 g „ 6,05 „  $\frac{n}{10}$  „ „ = 588.
3. 0,1713 g „ 2,90 „  $\frac{n}{10}$  „ „ = 591.

Im Mittel gefunden . . . M = 589.  
Berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: M = 598.

## Methoxylbestimmung nach Zeisel.

1. 0,4012 g ergaben 0,4749 g AgJ = 15,62 % (OCH<sub>3</sub>).

2. 0,2620 g » 0,3089 » » = 15,58 » »

Im Mittel gefunden: 15,60 » »

Berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>: 15,55 » »

## Optisches Drehungsvermögen.

Die Bestimmung wurde in Chloroformlösung ausgeführt, da das Alkaloid in Wasser und in den übrigen gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist.

$C = 7,0696 \text{ g/}_{100} \text{ ccm}, \quad l = 2 \text{ dm}, \quad t = 18^\circ.$

$d_D = +3,82^\circ.$

$[\alpha]_D^{18^\circ} = +27,0^\circ.$

## Platinchloridverbindung.

0,5 g Alkaloid wurden in verdünnter Salzsäure gelöst und PtCl<sub>4</sub>-Lösung im Überschuß zugesetzt. Nach Abfiltrieren des zuerst entstehenden, zähen Niederschlages wurde das Filtrat auf kleines Volumen eingedampft, wobei sich das bräunliche Doppelsalz abschied.

1. 0,1089 g ergaben 0,0230 g Pt = 21,12 %.

2. 0,1490 » » 0,0314 » » = 21,07 »

Im Mittel gefunden: 21,10 » Pt.

Berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>·HClPtCl<sub>4</sub>: 20,66 » »

## Goldchloridverbindung.

0,7 g Alkaloid wurden im Überschuß verdünnter Salzsäure gelöst und unter Umrühren wurden 40 ccm 1%iger AuCl<sub>3</sub>-Lösung zugesetzt. Nach 4 Stunden Stehens wurde das ausgeschiedene schwach gelbliche Golddoppelsalz abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure und zum Schluß ein paarmal mit Wasser ausgewaschen, dann im Vakuumexsikkator über konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 0,9 g.

0,2424 g ergaben 0,0512 g Au = 21,12 %.

Berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>·HClAuCl<sub>3</sub> = 21,06 »

## Hydrolytische Spaltung des Lappaconitin.

Nach einigen orientierenden Versuchen wurde folgende Methode gewählt:

Zu 5 g pulverisiertem Lappaconitin wurden 50 ccm 10%iger alkoholischer Kalilauge zugesetzt und die Mischung in einem Erlmeyerkolben von 150 ccm Rauminhalt geschüttelt. Dabei ging das Alkaloid langsam in Lösung. Nach 2 stündigem Schütteln war die Lösung völlig klar geworden. Kurz darauf begann die Ausscheidung

von langen, feinen, farblosen Krystallnadeln, die aus dem Kaliumsalz der Lappaconitsäure bestanden. Nach 6 Stunden Stehens war die Ausscheidung vollständig, denn in der filtrierten Lösung fand bei weiterem Stehen keine nachträgliche Krystallisation mehr statt.

#### Lappaconitsäure.

Die Krystalle wurden abfiltriert und mit wenig Alkohol gewaschen. Sie waren überaus leicht in Wasser löslich, dagegen unlöslich in Alkohol und anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Ausbeute 1,1 g.

Das Kaliumsalz wurde in Wasser gelöst, worauf die Säure vermittels verdünnter Schwefelsäure als ganz weiße, sehr kleine Krystalle ausgefällt wurde. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser war der Schmelzpunkt konstant  $185^{\circ}$ . Aus Wasser krystallisiert, worin die Säure bei gewöhnlicher Temperatur sehr schwer löslich war, bildet die Säure große, helle Tafeln, die leicht löslich in Äther und Alkohol waren, sehr schwer löslich in kaltem Benzol, etwas leichter in warmem, woraus sie bei Abkühlung krystallinisch ausgeschieden wurde.

Nachdem das Kaliumsalz abfiltriert war, wurde die alkoholische Lösung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, und dann wurde Wasser zugesetzt, bis das ausgeschiedene  $K_2SO_4$  völlig gelöst war. Nachdem der Alkohol durch Stehen im Vakuumexsikkator über konzentriertes  $H_2SO_4$  entfernt worden war, wurde die Lösung 3mal mit dem gleichen Volumen Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde über wasserfreiem  $Na_2SO_4$  getrocknet, abdestilliert und der letzte Rest im Vakuumexsikkator über konzentriertes  $H_2SO_4$  entfernt. Dadurch wurden weitere 0,65 g etwas bräunlich gefärbter, nach Essigsäure riechender Säure gewonnen. Durch Umkrystallisation aus Benzol erhielt man jedoch auch hier etwas reine Säure vom Schmelzpunkt  $185^{\circ}$ .

Erhitzt man eine wässrige Lösung der Säure einige Zeit, so tritt eine beginnende Spaltung ein und die Lösung färbt sich braun.

#### Analysen.

Die Analysen des im Vakuumexsikkator über konzentriertem  $H_2SO_4$  getrockneten Präparates ergaben folgende Resultate:

1. 0,1805 g gaben 0,3970 g  $CO_2$  und 0,0807 g  $H_2O$  = 60,03% C und 5,00% H.

2. 0,1802 g gaben bei  $16^{\circ}$  und 762 mm Hg-Druck 12,0 ccm N = 7,54%.

Berechnet für  $C_9H_9NO_3$ .

C: 60,34 %.

H: 5,04 %

N: 7,82 %

Das Silbersalz der Säure wurde durch Auflösung von 0,2 g Säure in verdünnter Natronlauge, Neutralisation der Lösung mit verdünnter Salpetersäure und Zusatz von  $AgNO_3$ -Lösung im Überschuß dargestellt. Das ausgeschiedene Silbersalz wurde abfiltriert und aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute: 0,18 g sehr schön krystallinischen Salzes.

0,1641 g ergaben 0,0618 g Ag entsprechend 37,66 %.

Berechnet für  $C_9H_8NO_3Ag$ : 37,98 % Ag.

Eine Molekulargewichtsbestimmung der Säure in Riibers Apparat ergab folgendes Resultat:

0,3062 g ergaben in 23,04 g Äther aufgelöst eine Siedepunktserhöhung von  $\Delta = 0,180^\circ$ , also  $M = 161$ .

Berechnet für  $C_9H_9NO_3$ :  $M = 179$ .

#### Konstitution der Säure.

Wie aus dem folgenden hervorgeht, ist die Lappaconitsäure identisch mit der Azetylanthranilsäure, denn sowohl Formel und Schmelzpunkt, als ihr chemisches Verhalten stimmen damit überein. Die Lappaconitsäure wurde nämlich durch Erhitzen mit Alkali in Essigsäure und Anthranilsäure zerlegt, welche letztere durch Behandlung mit salpetriger Säure in Salizylsäure übergeführt wurde. Die Konstitution wurde dadurch bestätigt, daß Anthranilsäure bei Azetylierung Lappaconitsäure lieferte.

#### Abbau mit Alkali.

1 g Lappaconitsäure wurde in einem Kolben mit Rückflußkühler 8 Stunden mit 15 ccm 10%iger Natronlauge gekocht. Nach der Abkühlung wurde die Lösung einmal mit dem gleichen Volumen Äther geschüttelt, um die neutralen Reaktionsprodukte zu entfernen. Darauf wurde verdünnte Schwefelsäure zugesetzt und die Lösung dreimal mit dem gleichen Volumen Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung zeigte eine außerordentlich kräftige bläuliche Fluoreszenz. Der Äther wurde über ausgeglühtem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Das Residuum war bräunlich, roch nach Essigsäure und schmolz bei  $142-143^\circ$ .

Bei Abkühlung einer in der Wärme gesättigten Lösung in Benzol schieden sich 0,2 g schwachgelbliche Krystalle aus vom Schmelzpunkt

144—145°. Durch vorsichtige Sublimation bei 6 mm Hg-Druck erhielt man die Säure in schönen, farblosen Krystallen. Die Analysen gaben folgende Resultate:

1. 0,1805 g gaben 0,4056 CO<sub>2</sub> und 0,0838 g H<sub>2</sub>O = 61,31% C und 5,20% H.

2. 0,1809 g gaben bei 17° und 748 mm Hg-Druck 15,7 ccm = 9,86% N.

Berechnet für Anthranilsäure C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>

61,31% C

5,11 » H

10,22 » N.

Das gewonnene Anthranilsäurepräparat wurde in Salizylsäure übergeführt durch Zusatz der berechneten Menge NaNO<sub>2</sub>-Lösung zu einer Lösung der Säure in Soda. Die Lösung wurde mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und auf 40—50° so lange erwärmt bis keine Gasentwicklung mehr stattfand. Die abgekühlte Lösung wurde wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Die gesammelten Ätherextrakte wurden mit kleinen Portionen 10%iger Natronlauge geschüttelt, bis diese nichts mehr aufnahm. Die alkalische Lösung wurde mit Schwefelsäure gesäuert, wobei sich die dunkelgefärbte Säure ausschied. Diese wurde abfiltriert, getrocknet und im Vakuum sublimiert, wodurch man farblose bei 157° schmelzende Krystalle erhielt. Eine dünne wässrige Lösung gab mit FeCl<sub>3</sub> eine intensiv violette Farbe. Aus 0,7 g Anthranilsäure wurden 0,3 g Salizylsäure erhalten.

0,1094 g gaben 0,2443 CO<sub>2</sub> und 0,0448 g H<sub>2</sub>O = 60,92% C und 4,58% H.

Berechnet für Salizylsäure C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>:

60,85% C

4,32 » H.

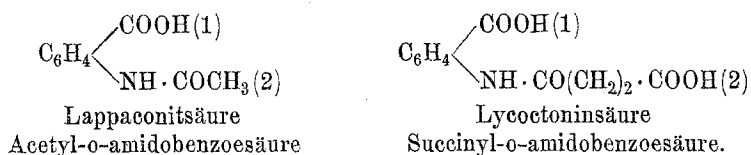
Die aus der Lappaconitsäure dargestellte Anthranilsäure wurde diazotiert und mit α-Naphthylmin gekuppelt. Beim spektroskopischen Vergleich des entstandenen rotbraunen Farbstoffs mit dem aus reiner Anthranilsäure auf gleiche Weise dargestellten ließ sich in den Absorptionsspektren der beiden Präparate kein Unterschied konstatieren.

Bei Azetylierung der durch Kochen von Lappaconitsäure gebildeten Anthranilsäure erhielt man wieder Lappaconitsäure. Dies wurde durch den Schmelzpunkt des erhaltenen Produktes, nämlich 185°, konstatiert und ferner dadurch, daß eine Mischung aus dem Azetylierungsprodukt und der direkt aus dem Alkaloid dargestellten Lappaconitsäure bei derselben Temperatur schmolz.

Die Azetylierung wurde durch Zusatz von 0,5 ccm Essigsäureanhydrid und einem Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu 0,2 g Anthranilsäure

ausgeführt. Nach einstündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wurden 10 ccm 1%ige HCl zugesetzt. Dadurch wird etwa unverändert gebliebene Anthranilsäure aufgelöst. Der ungelöste Rest wurde in 10%igem Ammoniak aufgelöst und die Säure mit verdünnter Schwefelsäure ausgefällt, getrocknet und aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0,2 g. Schmelzpunkt 185°.

Die Lappaconitsäure ist also Azetylanthranilsäure oder Azetyl-o-amidobenzoessäure. Da Aconitum septentrionale und Aconitum lycoctonum in botanischer Hinsicht einander sehr nahe stehen, dürfte es in dieser Verbindung von Interesse sein, zu erwähnen, daß die aus der Spaltung des Lycoctonins resultierende Säure nach Bierling<sup>1)</sup> eine ähnliche Konstitution hat:



#### Lappaconin.

Die basische Komponente des Alkaloids wurde auf folgende Weise dargestellt: Der sauren wässerigen Lösung, woraus die letzten Reste von Lappaconitsäure durch Ausschütteln mit Äther entfernt waren (s. S. 170), wurde Sodälösung bis zur alkalischen Reaktion zugesetzt, ein unbedeutender Niederschlag (unverändertes Lappaconitin) abfiltriert und das Filtrat zehnmal mit dem gleichen Volumen Äther ausgeschüttelt. Durch Eindampfen des Äthers erhielt man 3,3 g Krystallnadeln, die in Wasser von 60—70° gelöst wurden, woraus sie sich bei langsamem Eindampfen krystallinisch abschieden. Der Schmelzpunkt war 93° und stieg auch nicht bei wiederholter Krystallisation. Auch aus 50%igem Alkohol und aus Petroläther konnte die Base umkrystallisiert werden. Sie reagierte stark alkalisch, war leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Benzol, etwas weniger leicht in Äther und Petroläther.

Diese Base, die ich nach der gebräuchlichen Nomenklatur Lappaconin nenne, enthält Krystallwasser.

0,9024 g der lufttrocknen Substanz gaben beim Trocknen im Vakuumexsikkator über konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bis zur Gewichtskonstanz 0,0668 g Wasser ab, entsprechend 7,40%.

Berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O} = 7,44\% \text{ H}_2\text{O}$ .

1) E. Bierling, Über die Alkaloide von Aconitum lycoctonum, S. 17. Dissertation, Halle 1913.



## Verbrennungen des wasserfreien Lappaconin.

1. 0,1804 g ergaben 0,4211 g CO<sub>2</sub> und 0,1330 H<sub>2</sub>O = 63,66% C u. 8,26% H
2. 0,1802 » » 0,4194 » » » 0,1266 » » = 63,48 » » » 7,88 » »
3. 0,1813 » » 0,4200 » » » 0,1352 » » = 63,18 » » » 8,36 » »
4. 0,1810 » » 0,4176 » » » 0,1354 » » = 62,92 » » » 8,38 » »
5. 0,2476 » » bei 20° und 766 mm Hg-Druck 7,7 ccm N = 3,59%<sub>0</sub>
6. 0,2729 » » » 21° » 764 » » » 8,2 » » = 3,42 » »

Gefunden im Mittel:

C = 63,31%<sub>0</sub>

H = 8,22 »

N = 3,50 »

Berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>:C = 63,20%<sub>0</sub>

H = 8,03 »

N = 3,21 »

## Titrierung des Lappaconin.

0,2583 g wasserfreies Lappaconin verbrauchten zur Neutralisation 5,98 ccm  $\frac{n}{10}$  HCl. Als Indikator wurde Kongorot benutzt.

Hieraus berechnet sich das Molekulargewicht der Base auf: M = 436.

Berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>: M = 437.

## Metoxylbestimmung nach Zeisel.

0,3154 g ergaben 0,4967 g AgJ, entsprechend 20,8% (OCH<sub>3</sub>).

Berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> (OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> = 21,2% (OCH<sub>3</sub>).

## Optisches Drehungsvermögen:

Die Bestimmung wurde mit luftgetrockneten Präparat ausgeführt.  
Lösungsmittel: absoluter Alkohol.

$$c = 2,1196 \frac{g}{100 \text{ ccm}}, \quad l = 2 \text{ dm}, \quad \alpha_D = 0,50^\circ, \quad t = 19^\circ, \\ [\alpha]_D^{19^\circ} = +22,41^\circ.$$

Das Lappaconinhydrochlorid wurde dargestellt: entweder durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas in eine Lösung der Base in Alkoholäther, wobei das Chlorid als ein rasch krystallinisch erstarrendes Öl ausfiel. 0,2283 g ergaben 0,0710 g AgCl — entsprechend 7,68% Cl. Oder besser wurde das Hydrochlorid dargestellt durch Eindampfen einer mit HCl neutralisierten wässerigen Lösung der Base, Lösung des gebildeten Produktes in Alkohol und Zusatz von Äther bis zur Trübung. Beim Stehen krystallisierte das Hydrochlorid in großen farblosen Krystallen aus. Sein Schmelzpunkt lag über 240°.

Eine Analyse dieses Präparates ergab dasselbe Resultat wie bei dem auf die erstgenannte Weise dargestellten.

0,2116 g ergaben 0,0,654 g AgCl, 7,64% Cl entsprechend.

Berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub> · HCl, 7,50% Cl.

Das Hydrochlorid war leichtlöslich in Wasser und Alkohol, fast unlöslich in Äther und Petroläther.

## II. Septentrionalin.

Die nach Fällung des Lappaconitins mit Natriumbikarbonat zurückbleibende alkalische Lösung wurde wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt, nach dessen Verdampfung etwa 70 g einer braunen geleeartigen Masse zurückblieb. Diese wurde in 300 ccm Chloroform aufgenommen, das wiederholt mit dem gleichen Volumen 10%iger Schwefelsäure, im ganzen 6 Liter, ausgeschüttelt wurde. Die sauren Lösungen (die 1. Fraktion enthielt die wesentliche Alkaloidmenge und wurde daher für sich behandelt) wurden vermittels Luftdurchleitung von Chloroform befreit, zuerst mit fester Soda abgestumpft, dann wurde 10%ige Sodalösung zugesetzt, solange noch ein Niederschlag entstand. Nach mehrstündigem Stehen wurde der Niederschlag abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Vakuumexsikkator wog der Niederschlag 61 g. Er enthielt jedoch eine beträchtliche Menge Natriumsulfat. Der Niederschlag wurde längere Zeit mit reichlichen Äthermengen ausgekocht. Nach Filtrierung und Abdestillierung des Äthers blieben 25 g einer hellgelben spröden Masse zurück.

Dieses rohe Septentrionalin krystallisierte aus keinem der gewöhnlichen Lösungsmittel. Es wurde daher durch Auflösen in verdünnter Schwefelsäure und fraktionierte Fällung mit Soda so lange gereinigt, bis die erste und zweite Fraktion den gleichen Schmelzpunkt aufwiesen. Nach fünfmaliger Wiederholung dieser Operation erhielt man 13 g bei  $131^{\circ}$  schmelzendes Alkaloid.

Das reine Septentrionalin war ein amorphes weißes Pulver, das sehr leichtlöslich in Alkohol, Azeton, Benzol, Petroläther und Pyridin war, schwer löslich dagegen in Äther und wenig löslich in Wasser. Aus keinem dieser Lösungsmittel oder ihrer Mischungen ließ es sich in krystallinischer Form erhalten. Lösungen in Alkohol zeichnen sich durch eine stark blauviolette Fluoreszenz aus.

### Analysen.

Um ein völlig aschefreies Präparat zu gewinnen, wurden 5 g in 55 ccm absoluten Alkohols aufgelöst. Die Lösung wurde filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde bis zu konstantem Gewicht im Vakuumexsikkator über konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

- |             |   |                              |
|-------------|---|------------------------------|
| 1. 0,1800 g | ergaben 0,4294 g $\text{CO}_2$ u. 0,1233 g $\text{H}_2\text{O}$ | $= 65,08\%$ C u. $7,67\%$ H. |
| 2. 0,1805 » | » 0,4312 » » » 0,1224 » »                                       | $= 65,17$ » » » $7,61$ » »   |
| 3. 0,1800 » | » 0,4258 » » » 0,1174 » »                                       | $= 64,52$ » » » $7,30$ » »   |
| 4. 0,2483 » | » bei $18,5^{\circ}$ und 760 mm Hg-Druck                        | 9,85 ccm N $= 4,55\%$        |
| 5. 0,2746 » | » $19^{\circ}$ » 758 » »  | 10,65 » » $= 4,35$ »         |
| 6. 0,2162 » | » $21^{\circ}$ » 746 » »  | 9,50 » » $= 4,88$ »          |

Im Mittel gefunden:

$$C = 64,92\%$$

$$H = 7,53\%$$

$$N = 4,59\%$$

Berechnet für  $C_{33}H_{46}N_2O_9$ 

$$C = 64,45\%$$

$$H = 7,55\%$$

$$N = 4,65\%$$

## Metoxylbestimmung nach Zeisel.

0,3865 g ergaben 0,4971 g AgJ = 17,02%  $(OCH_3)$ .Berechnet für  $C_{29}H_{30}N_2O_5 (OCH_3)_4$  19,8%  $(OCH_3)$ .

Die Titrierung des Septentrionalins wurde in derselben Weise wie sie beim Lappaconitin beschrieben ist ausgeführt. Es ergab sich auch hier, daß nur das eine Stickstoffatom säurebindend war.

0,2678 g verbrauchten zur Neutralisation 4,35 ccm  $n/10$  HCl.Daraus folgt:  $M = 616$ .Berechnet für  $C_{33}H_{46}N_2O_9$ :  $M = 614$ .

## Optisches Drehungsvermögen.

Lösungsmittel: Absoluter Alkohol.

$$c = 1,1672 \text{ g}/_{100} \text{ ccm}, \quad l = 2 \text{ dm}, \quad t = 19,5^\circ, \quad \alpha_D = +1,058^\circ, \\ [\alpha]_D^{19,5^\circ} = +32,71^\circ.$$

## Platinchloridverbindung.

0,5 g Septentrionalin wurden im Überschuß verdünnter Salzsäure aufgelöst und der Lösung 30 ccm 1% iger  $PtCl_4$ -Lösung zugesetzt. Eine Pt-Bestimmung des beim Eindampfen zuerst ausgeschiedenen Salzes ergab einen zu niedrigen Wert. Beim Eindampfen auf kleines Volumen erhielt man etwas schwach bräunlich gefärbtes Doppelsalz. Nach Trocknung bis zu konstantem Gewicht lieferten 0,1538 g, 0,0880 Pt, 18,73% entsprechend.

Berechnet für  $C_{33}H_{46}N_2O_9 \cdot HCl \cdot PtCl_4 = 19,70\%$  Pt.

## Hydrolytische Spaltung des Septentrionalins.

Die Ausführung der Hydrolyse dieses Alkaloids stieß auf größere Schwierigkeiten als die Hydrolyse des Lappaconitins, weil das Kaliumsalz der primär gebildeten Säure in Alkohol löslich war. Dieses Verhalten ist sehr ungünstig, weil die Säure während des ganzen Reaktionsverlaufes in der alkalischen Lösung verbleibt. Dadurch tritt leicht ein fortgesetzter Abbau ein, während die Lappaconitsäure als Kaliumsalz ausfällt, sowie sie gebildet ist, und sich auf diese Weise der weiteren Einwirkung der alkalischen Lösung entzieht. Ferner scheinen einzelne Verhältnisse dafür zu sprechen, daß bei dieser Hydrolyse zum Teil zwei Reaktionen parallel verlaufen, insofern als das alkoholische Kali sowohl die Esterbindung zwischen

der Säure und der Base, als auch die an die Aminogruppe der Säure gebundene Seitenkette anzugreifen scheint.

Dieses Verhalten und der Umstand, daß für die Versuche nur 8 g Alkaloid zur Verfügung standen, bedingen es, daß ich meine Resultate nicht als vollkommen sicher zu bezeichnen wage.

Folgendes Vorgehen lieferte bei den drei von mir ausgeführten Spaltungsversuchen das beste Resultat: 2 g Septentrionalin wurden mit 20 ccm 5%iger alkoholischer Kalilauge versetzt, worin sie sich rasch auflösten. Nach 12 Stunden Stehens, in welchem Zeitraum keine Krystallisation stattgefunden hatte, wurden 20 ccm Wasser zugesetzt und die Lösung durch Stehen über konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  von der Hauptmenge des Alkohols befreit. Es schied sich allmählich eine kleine Menge Krystalle aus. Diese wurden abfiltriert und mit 10 ccm 50%igen Alkohols gewaschen. Gewicht 0,5 g. Schmelzpunkt  $193^\circ$ . Sie bestanden vermutlich aus dem Abbauprodukt, das dadurch entsteht, daß das Alkaloid in der Seitenkette der Säure angegriffen wird. Sie lieferten nämlich beim Kochen mit alkoholischem Kali Anthranilsäure und dieselbe Base, die man sonst direkt aus dem Alkaloid erhält. Die geringe Menge dieses Produktes ließ eine weitere Reinigung nicht zu. Eine Analyse wurde ebenfalls nicht ausgeführt.

Nachdem diese Krystalle abfiltriert worden waren, wurde das Filtrat zu einem Sirup eingedampft, der in 10 ccm Wasser gelöst wurde, wobei der weit überwiegende Teil in Lösung ging. Es wurde filtriert und das Filtrat mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde über wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Ausbeute 0,9 g Base vom Schmelzpunkt  $88^\circ$ . Sie war leicht löslich in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln, ließ sich aber nicht in krystallinischer Form darstellen. Sie wurde daher durch Auflösen in Schwefelsäure und Fällung mit Soda gereinigt. Dadurch stieg der Schmelzpunkt auf  $89^\circ$ .

Nachdem die Base entfernt war, wurde die wässrige Lösung mit 10%igem  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und 8mal mit dem doppelten Volumen Äther geschüttelt. Die ätherischen Auszüge wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft, der letzte Rest im Vakuumexsiccator. Der Rückstand (0,4 g) war krystallinisch und hatte den Schmelzpunkt  $122^\circ$ . Er gab nach Diazotierung und Kochen Reaktion auf Salizylsäure mit  $\text{FeCl}_3$  und roch nicht nach Essigsäure. Umkrystallisation aus Wasser. Dabei stieg der Schmelzpunkt auf  $125$  bis  $126^\circ$ . Dieses Produkt gab keine Reaktion auf Salizylsäure. Dagegen gab die Mutterlauge eine sehr deutliche Reaktion. Daraus geht hervor, daß ein leicht spaltbares Derivat der Anthranilsäure vorliegt.

## Analyse der Säure vom Schmelzpunkt 125—126°.

Da mir nur ganz geringe Mengen dieser Säure zur Verfügung standen, wurden die Analysen des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Materials nach Dubskys Mikromethode ausgeführt:

1. 7,402 mg ergaben 15,897 mg  $\text{CO}_2$  und 3,816 mg  $\text{H}_2\text{O}$  = 58,5 % C und 5,7 % H.

2. 9,001 mg ergaben bei 22° und 770 mm  $\text{H}_9$ -Druck 0,678 ccm N = 8,7 %.

Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$ :	57,5 % C
» » » :	5,4 » H
» » » :	8,4 » N

## Abbau der Säure vom Schmelzpunkt 125—126° mit Alkali.

0,2 g Säure wurden mit 3 ccm 10%iger Natronlauge versetzt und in einem mit Rückflußkühler versehenen Reagenzglas 12 Stunden lang gekocht. Die alkalische Lösung wurde mit 5%iger Schwefelsäure angesäuert und 3mal mit dem doppelten Volumen Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde über ausgeglühtem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuumexsiccator über konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingedunstet. Der Rückstand war krystallinisch. Ausbeute 0,14 g Schmelzpunkt 137°. Wurde aus 3 ccm Wasser umkrystallisiert. Dabei stieg der Schmelzpunkt auf 144°. Durch vorsichtige Sublimation wurden schöne Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 145° erhalten. Verreiben mit gleichen Teilen reiner Anthranilsäure veränderte den Schmelzpunkt nicht.

Eine kleine Probe wurde in Wasser aufgelöst, mit Schwefelsäure angesäuert und ein paar Tropfen verdünnter  $\text{NaNO}_2$ -Lösung zugesetzt. Die Lösung wurde bis zum Sieden erwärmt, bis die Gasentwicklung aufhörte. Nach der Abkühlung wurde sie mit einigen Kubikzentimeter Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand nach Verdampfung des Äther gab in einem Tropfen Wasser gelöst mit einem Tropfen stark verdünnter  $\text{FeCl}_3$ -Lösung die charakteristische Reaktion auf Salizylsäure.

Es wurde eine Analyse des sublimierten Präparates ausgeführt:

9,077 mg Substanz ergaben 20,376 mg  $\text{CO}_2$  und 4,491 mg  $\text{H}_2\text{O}$ , 61,2 % C und 5,5 % H.

Berechnet für Anthranilsäure,  $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$  : 61,3 % C, 5,1 % H.

## Das basische Spaltungsprodukt.

Die Base zeigte einen Schmelzpunkt von 89°. Sie wurde im Vakuumexsiccator über konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bis zu konstantem

Gewicht getrocknet. Die Analysen des getrockneten Materials ergaben folgende Resultate:

1. 0,1794 g ergaben 0,4252 g  $\text{CO}_2$  und 0,1316 g  $\text{H}_2\text{O}$  = 64,66% C und 8,21% H.
2. 0,1818 g ergaben 0,4298 g  $\text{CO}_2$  und 0,1307 g  $\text{H}_2\text{O}$  = 64,50% C und 8,05% H.
3. 0,2506 g ergaben bei 18° und 750 mm  $\text{H}_2$ -Druck 7,50 ccm N = 3,35%.

Im Mittel gefunden:

C = 64,58%  
H = 8,13 %  
N = 3,35 %

Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_7$ :

C = 64,52%  
H = 8,39 %  
N = 3,01 %

#### Optisches Drehungsvermögen:

Lösungsmittel: Absoluter Alkohol.

$e = 3,0864 \frac{\text{g}}{100 \text{ ccm}}$ ,  $l = 2 \text{ dm}$ ,  $t = 19,5^\circ$ ,  $\alpha_D = +1,835^\circ$ .  
 $\alpha_D^{19,5} = +29,55^\circ$ .

#### Das Hydrochlorid der Base.

Dies wurde durch Lösen der Base in absolutem Alkohol, Zusatz von konzentriertem HCl in geringem Überschuß und Fällung mit Äther dargestellt. Das ausgeschiedene Produkt war nicht deutlich krystallinisch und roch nach HCl, die durch Stehen über Natronkalk entfernt wurde.

0,2000 g ergaben 0,0594 g  $\text{AgCl}$  = 7,35% Cl.

Leichter wurde das Hydrochlorid dargestellt durch Eindampfen einer mit Salzsäure neutralisierten Lösung der Base in Wasser.

0,2306 g ergaben 0,0669 g  $\text{AgCl}$  = 7,18% Cl.

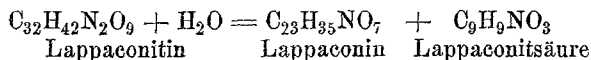
Berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_7 \cdot \text{HCl}$  7,08% Cl.

Ob Aconitum septentrionale noch andere Alkaloide als die hier beschriebenen enthält, habe ich nicht entscheiden können. Verschiedene Mutterlaugen und Rückstände enthielten noch eine erhebliche Quantität Lappaconitin. Die weitere Bearbeitung ergab aber nur amorphe, harzartige Produkte.

#### Resultate.

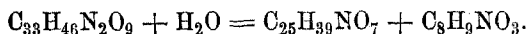
Aus Aconitum septentrionale wurden zwei Alkaloide gewonnen, nämlich:

1. Lappaconitin,  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9$ , Schmelzpunkt  $223^\circ$ , gut krystallisierend. Wird durch Hydrolyse nach folgender Gleichung gespalten:



Das Lappaconitin enthält 3 Methoxylgruppen. Die Säure  $C_9H_9NO_3$  war, wie sich zeigte, Azetylanthranilsäure.

2. Septentrionalin,  $C_{33}H_{46}N_2O_9$ , Schmelzpunkt  $131^\circ$ , amorph. Wird durch Hydrolyse auf folgende Weise gespalten:



Das Septentrionalin enthält wahrscheinlich 4 Metoxylgruppen. Auch die Säure  $C_8H_9NO_3$  ist ein Anthranilsäurederivat, da sie mit Alkali Anthranilsäure liefert.

---