

64. Richard Wolfenstein: Ueber Coniumalkaloide.

[II. Mittheilung.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom 28. Januar vom Verf.)

Vor einiger Zeit¹⁾ berichtete ich der Gesellschaft über ein im natürlichen Coniin vorkommendes *n*-Methylconiin. Daran knüpfte ich die Vermuthung, dass, nach früheren Arbeiten von Kekulé und Planta²⁾ zu schliessen, auch das Vorkommen von Conicein im natürlichen Coniin sehr wahrscheinlich sei.

Diese Ansicht hat sich nun bestätigt gefunden.

Bei der Untersuchung eines Coniins, ebenfalls aus *Conium maculatum* dargestellt, ergab die optische Prüfung einen bedeutend kleineren Ablenkungswinkel, als dem Rechts-Coniin zukommt. Während dieses im 1 dcm-Rohr einen Drehungswinkel von $+13.5^{\circ}$ zeigt, drehte das vorliegende Präparat nur $+2.58^{\circ}$. Die Base sott in der Hauptmenge von $169-173^{\circ}$ C. Bei der fractionirten Destillation zeigten die Antheile von höherem Siedepunkte eine kleine Verminderung des optischen Drehungsvermögens; z. B.:

1) Fraction von $165-170^{\circ}$ C. drehte im 1 dcm-Rohr 2.28° .

2) » » $171.5-174^{\circ}$ C. » » » 1.70° .

Analyse der Fraction $171.5-174^{\circ}$ C.:

Coniin, $C_8H_{17}N$.	Conicein, $C_8H_{15}N$.
Ber. Procente: C 75.59, H 13.38.	Ber. Procente: C 76.80, H 12.00.
Gef. Procente: C 76.36, H 12.37.	

Die Analyse deutete also auf ein Gemisch von Coniin mit viel Conicein hin.

Eine Trennung der beiden Basen liess sich erfolgreich auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der salzsauren Salze in Aceton vornehmen, in dem das salzsaure Coniin schwer löslich ist.

Es wurden dazu 33.5 g der von $165-170^{\circ}$ siedenden Fraction mit Aceton vermischt, mit 40 g 25procentiger Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade eingeeengt. Bei der fractionirten Krystallisation betrug die beiden ersten Krystallanschüsse 13.5 g, welche nochmals aus Aceton und wenig Alkohol umkrystallisirt wurden. So erhielt man 6.5 g schneeweisser luftbeständiger Krystalle, die bei 218° schmolzen und durch Kalihydrat wieder in die freie Base verwandelt, bei 166° C. constant sotten.

Conin, $C_8H_{17}N$.

Analyse: Ber. Procente: C 75.59, H 13.38.

Gef. » » 75.7, » 13.50.

Im 0.333 dcm-Rohr geprüft, ergab die Base eine Ablenkung von $= 3.5^{\circ}$, also auf das 1 dcm-Rohr berechnet $= 9.15^{\circ}$. Da dieser Werth

¹⁾ Diese Berichte 27, 2611. ²⁾ Ann. d. Chem. 89, 143.

ein kleinerer ist, als dem reinen Rechtsconiin entspricht, so wurden in berechneten Verhältnissen 3.5 g der Base mit 4.2 g Weinsäure versetzt, wodurch 5.5 g Krystalle des Bitartrats vom Schmelzpunkt 55° C. erhalten wurden. Die Mutterlauge der Krystalle blieb syrupös. Die Krystalle zeigten nun in die freie Base wieder zerlegt, im 0.333 dcm-Rohr eine Ablenkung von 4.2° , also für das 1 dcm-Rohr berechnet, 12.6° . Es muss unentschieden bleiben, ob durch die Behandlung mit Weinsäure das Coniin eine Spaltung des darin enthaltenen inactiven Coniins, oder eine Abscheidung vom Links-Coniin erfahren hatte. — Nachdem also durch die Behandlung mit Aceton die Hauptmenge des Coniins in Form des salzsauren Salzes abgeschieden war, wurde das Filtrat weiter eingedampft und eine Krystallabscheidung von 13.3 g erzielt. Diese unterschied sich schon äusserlich vom salzsauren Coniin durch ihre grosse Hygroskopicität und durch eine Rosafärbung, die sie beim Liegen an der Luft annahm.

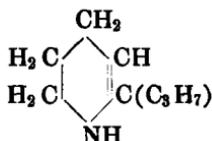
Die daraus dargestellte freie Base sott von $171-172^{\circ}$ C. bei 746 mm. Im 0.333 dcm-Rohr zeigte sie eine Drehung von 0.15° , woraus sich also für das 1 dcm-Rohr eine Drehung von 0.45° berechnet.

Schliesslich wurde das noch übrig gebliebene salzsaure Filtrat mit Kalilauge versetzt, die daraus abgeschiedene Base getrocknet und destillirt. Sie sott ebenfalls von $171-172.5^{\circ}$. Polarimetrisch geprüft, ergab sie im 1 dcm-Rohr eine Ablenkung von $0,16^{\circ}$; war also fast inactiv.

Coniceïn, $C_8H_{15}N$.

Analyse: Ber. Procente: C 76.80, H 12.00, N 11.2.
Gef. » » 77.03, » 12.06, » 11.2.

Das spezifische Gewicht der Base im Sprengel'schen Apparat aufgenommen, ergab bei 22.5° C. = 0.8825, ist also grösser wie das des Coniins. Die Base färbt sich beim längeren Aufbewahren dunkel, im Gegensatz zum Coniin, welches sich farblos hält. Mit Natriumnitrit und Salzsäure behandelt, bildet das Coniceïn eine Nitrosoverbindung, woraus seine secundäre Basennatur hervorgeht. Dieses Verhalten ist für seine Constitutionsbestimmung wichtig, denn, da es ferner optisch inactiv erscheint, so muss der Ort der doppelten Bindung zwischen dem asymmetrischen Kohlenstoff und einem benachbarten Kohlenstoffatom sich befinden, so dass von den verschiedenen Isomeren sich folgende Formel als die wahrscheinlichste ergibt:



Zum scharfen Beweis dafür, dass die doppelte Kohlenstoffbindung sich thatsächlich am asymmetrischen Kohlenstoff befindet, wurden 7 g

Coniceïn vom Drehungswinkel 0.15° mit 8.4 g Weinsäure in concentrirter wässriger Lösung zur Bildung des Bitartrats zusammengemischt. Ein Theil davon (5 g) war über Nacht auskrystallisirt. Der Schmelzpunkt dieser schwach grünlich gefärbten Krystallmasse lag bei 43° . Die daraus freigemachte Base drehte im 0.333 dcm-Rohr 0.06° , also im 1 dcm-Rohr 0.18° . Das Filtrat von den Krystallen, das zu einer amorphen Masse eintrocknete, wurde ebenfalls in die Base umgewandelt. Bei der polarimetrischen Prüfung erwies es sich als optisch inactiv. Aus diesem Versuch ergibt sich also mit Sicherheit, dass das vorliegende Coniceïn nicht spaltbar ist, dass demnach das asymmetrische Kohlenstoffatom an der doppelten Bindung theilhaftig ist.

Hofmann¹⁾ hat nun schon mehrere Coniceïne aus dem Coniin dargestellt und einem derselben, das er durch Kalieinwirkung auf Bromconiin gefunden, den Namen » γ -Coniceïn« beigelegt. Lellmann²⁾ erhielt dasselbe Coniceïn aus Chlorconiin mit alkoholischem Kali und beide Forscher bewiesen für dieses Coniceïn dieselbe Constitutionsformel, wie sie das oben erwähnte im natürlichen Coniin sich befindende Coniceïn besitzt. In der That ergab eine genaue Vergleichung des γ -Coniceïns mit der von mir aufgefundenen Base vollständige Identität beider, auch in den von Lellmann³⁾ besonders hervorgehobenen Punkten.

Zur näheren Beschreibung der Base gebe ich noch einige Schmelzpunkte und Charakteristiken ihrer Salze an:

Das salzsaure Coniceïn schmilzt bei 143° . Es ist hygroskopisch und zeigt beim Eindampfen der wässrigen Lösung das von Hofmann¹⁾ sehr schön beschriebene Farbenspiel. Am besten gewinnt man es durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die ätherische Lösung der Base.

Das bromwasserstoffarme Salz schmilzt bei 139° C. Das jodwasserstoffsäure Salz schmilzt bei 102° C. Es ist in Aceton sehr leicht löslich.

Die Pikrinverbindung schmilzt bei 62° . Fällt im ersten Augenblick ölig aus.

Die Zinnchloriddoppelverbindung schmilzt unter vorheriger Schwärzung bei ca. 215° . Breitblättrige Krystalle mit sägeförmigen Rändern. In warmem Wasser leicht löslich. Das Goldchloriddoppelsalz schmilzt bei $69-70^{\circ}$. Fällt zuerst ölig aus, krystallisirt aber sehr bald.

Das hier vorliegende Coniceïn stimmt aber mit dem γ -Coniceïn nicht nur in chemischer Beziehung überein, sondern auch in physio-

¹⁾ Hofmann, diese Berichte 18, 5, 109.

²⁾ Lellmann, diese Berichte 22, 1000; Lellmann u. Müller, diese Berichte 23, 680.

³⁾ Diese Berichte 22, 1002.

logischer, da es die schon von Hofmann beobachtete hohe Giftigkeit auch besitzt¹⁾. Im physiologischen Universitätsinstitut des Hrn. Prof. Kossel fand ich, dass auf 1 kg Kaninchen berechnet, die tödtliche Dosis vom Coniin 0.093 g, vom Conicein 0.0053 g beträgt. Die Basen wurden dabei in Form ihrer salzsauren Salze angewandt. Das Conicein fand ich also 17.5 Mal giftiger als Coniin, demnach noch giftiger, wie Hofmann schon angiebt. Da sich nun aus dem polarimetrischen Werth des ursprünglich vorliegenden Präparates (2.58°) und dem daraus isolirten Coniin (9.15°) berechnen liess, dass das Präparat aus 28 Th. Coniin und 72 Th. Conicein bestand, so folgt daraus, dass es 12.3 Mal giftiger war wie reines Coniin.

Aus der wechselnden Zusammensetzung des käuflichen Coniins erklärt sich nun auch leicht die verschiedene pharmakologische Wirksamkeit der Coniinpräparate. Um der Unsicherheit, die dadurch bei der Dosirung Platz gegriffen hat, ein Ende zu machen, dürfte es sich dringend empfehlen, mehr wie bisher auf das optische Drehungsvermögen des Coniins Rücksicht zu nehmen. Am geeignetsten wäre es überhaupt, wenn nicht die freie Base, sondern ein daraus leicht zu erhaltendes Salz mit bestimmtem Schmelzpunkt, z. B. das salzsaure Salz vom Schmelzpunkt 220° , verwandt würde.

Bei der Natur dieser Untersuchung lag es zuerst nahe, den geringeren Drehungswinkel des hier vorliegenden Coniins durch das Vorhandensein des Ladenburg'schen Isoconiins zu erklären. Bald zeigte sich aber die Unhaltbarkeit dieser Ansicht, da durch das aufgefundene Conicein die Verminderung des Drehungswinkels ihre Erklärung fand. Ich habe dann noch besonders in einem durch das Bitartrat gereinigten Rechtsconiin vom Drehungswinkel 13.4° Isoconiin gesucht, da ja, wie Ladenburg²⁾ neuerdings angegeben hat, reines Rechtsconiin einen Drehungswinkel von 15.47° besitzt und geringere Werthe nur durch die Anwesenheit von Isoconiin erklärlich werden.

Da Ladenburg den Drehungswinkel für Isoconiin zu 6.9° angiebt (in Wirklichkeit ist derselbe kleiner³⁾), so müssten, wenn die Erniedrigung des Drehungsmittels von 15.47° auf 13.4° nur durch Isoconiin erklärt werden soll, ca. 25 pCt. Isoconiin in dem Rechtsconiin vorhanden sein. Eine solche Menge hätte sich aber durch das Platinsalz, das Ladenburg genau beschrieben hat, leicht nachweisen lassen.

Ich habe aber keine Spur des Isoconiins gefunden.

Organ. Laboratorium der Techn. Hochschule Berlin.

¹⁾ Diese Berichte 18, 113.

²⁾ Diese Berichte 27, 3066.

³⁾ Diese Berichte 27, 2619.