

studierten Triphenyl-methyl zu vergleichen. Flüssiges Schwefeldioxyd und NO_2 wirken im trocknen Zustand nicht im mindesten auf einander ein. Umgekehrt zeigt N_2O_4 für ionisierbare Substanzen nicht das geringste Dissoziationsvermögen. Eine Lösung von trockenem Chlorwasserstoff in flüssigem N_2O_4 besitzt keine meßbare Leitfähigkeit. Das Gleiche gilt, wie zu erwarten, auch für eine Lösung von Chlor.

206. Heinrich Wieland: Über die Alkaloide der Lobelia-Pflanze. I.

[Vorläufige Mitt. aus d. Chem. Labor. d. Akad. d. Wissensch. zu München.]

(Eingegangen am 9. Mai 1921.)

Seit langer Zeit schon findet die in Nordamerika heimische Lobelia inflata in der Heilkunde Anwendung. Es sind in ihr verschiedene Alkaloide enthalten, die durch Extraktion gewonnen und durch Neutralisation mit Säure — gewöhnlich Schwefelsäure — in ein braungelbes, harziges Salzgemisch übergeführt werden, das unter dem Namen »Lobelin« chemisch und pharmakologisch untersucht worden ist. Die Zubereitungen der Lobelia werden hauptsächlich im Mutterlande der Droge, weniger bei uns, als Mittel gegen Asthma verordnet.

Die Pharmakologie hat sich ziemlich ausführlich mit der Wirkung der (amorphen und nicht einheitlichen) Lobelia-Alkaloide beschäftigt¹⁾, die auch in allen Lehrbüchern des Faches behandelt sind. Namentlich Schmiedeberg hebt die Bedeutung dieser Pflanzenbasen hervor. Diejenige pharmakologische Wirkung, die das größte therapeutische Interesse erweckt, besteht in der Anregung des Atemzentrums.

Vor mehreren Jahren habe ich einige Alkaloide von Lobelia inflata in reiner, krystallisierter Form isoliert, darunter das Hauptalkaloid, das ich als Lobelin bezeichne. Die Unterbindung des Seeverkehrs hat dann die schon begonnene Arbeit der Konstitutionsermittlung still gelegt; die großen Materialkosten werden ihre Fortsetzung in absehbarer Zeit kaum erlauben. Nun hat die pharmakologische Untersuchung²⁾ des krystallisierten Lobelins die Voraussetzung erbracht für eine wichtige klinische Verwendung, nämlich als Mittel zur Behebung von Lähmungszuständen des Atemzentrums. Bemerkenswerte Erfolge in der Kinderheilkunde liegen schon vor³⁾.

¹⁾ Siehe z. B. Dreser, Schmiedebergs Archiv 26, 237 [1889].

²⁾ Hermann Wieland, ebenda 79, 95 [1915].

³⁾ A. Eckstein, E. Rominger, H. Wieland, Zeitschr. f. Kinderheilkunde 28, 218 [1921].

Die Bedeutung, die das Alkaloid dadurch zu gewinnen scheint, rechtfertigt eine kurze Mitteilung über die bisherigen Ergebnisse seiner chemischen Untersuchung. Ich möchte mir damit auch das Recht sichern, die Bearbeitung in besseren Zeiten weiterführen zu können.

Neben dem Lobelin habe ich, in wesentlich geringerer Menge, noch drei krystallisierte Nebenalkaloide vorgefunden, von denen aber nur eines, das ich Lobelidin nenne, soweit charakterisiert ist, daß es hier beschrieben werden kann.

Das Lobelin hat die Zusammensetzung $C_{23}H_{29}O_2N$. Es ist eine schön krystallisierte, farblose, einsäurige Base vom Schmp. 128—129°. Ihre Salze, die ebenfalls gut krystallisieren, reagieren neutral. Die beiden Sauerstoffatome dürften in ätherartiger Bindung vorliegen, da mit Carbonyl- und auch mit Hydroxyl-Reagenzien bisher keine Umsetzung erreicht wurde. Die Beständigkeit gegen Alkalien spricht gegen das Vorhandensein einer Lactongruppe. Methoxygruppen befinden sich nicht im Molekül. Der Stickstoff scheint tertiär gebunden zu sein.

Gegen Permanganat ist Lobelin in schwefelsaurer Lösung beständig.

Der Zusammensetzung nach möchte man geneigt sein, das Lobelin in die Nähe der zum Isochinolin gehörenden Opium-Alkaloide zu stellen. Aber eine typische Zerfallsreaktion entfernt das neue Alkaloid von jeder Analogie mit bekannten. Es spaltet nämlich beim Erhitzen mit Wasser Acetophenon ab, das zu mehr als 60% der für ein Molekül berechneten Menge isoliert wurde. Über das basische Produkt dieser Spaltung $C_{15}H_{21}ON$ oder $C_{15}H_{21}O_2N$ kann vorläufig noch nichts ausgesagt werden. Man wird in groben Umrissen an einen heterocyclischen Ring (Chinolin oder Isochinolin) mit gesättigter Seitenkette denken können.

Vom Lobelidin kann nur die Beschreibung gegeben werden. Die Analysen weisen für dieses Alkaloid auf die Formel $C_{20}H_{25}O_2N$. Es unterscheidet sich vom Lobelin um den Komplex C_3H_4 , steht also zu dem Hauptalkaloid nicht in so einfacher Beziehung, wie dieses bei den Alkaloiden anderer Pflanzen meist der Fall ist. Die Abspaltung von Acetophenon hat es mit dem Lobelin gemein.

Lobelin, $C_{23}H_{29}O_2N$.

Die Isolierung der krystallisierten Base gelang auf Grund der Beobachtung, daß ihr salzsaures Salz aus der wäßrigen Lösung durch Chloroform ausgeschüttelt werden kann, während die harzigen Salze der Begleitbasen im Wasser festgehalten werden. Man verfährt so, daß man die schwach übersäuerten Lösungen der aus der Extraktion

gewonnenen rohen Alkaloide etwa 10-mal mit jeweils dem zwanzigsten Teil ihres Volumens von Chloroform kräftig durchschüttelt.

Die vereinigten Chloroform-Auszüge hinterlassen nach dem Abdampfen des Lösungsmittels — zuletzt im Vakuum — einen hellbraunen Sirup, den man des öfteren mit der doppelten Raummenge Wasser von 60° je 10 Min. digeriert. Die einzelnen Auszüge werden, durch trockne Filter filtriert, in Glasschalen zur Krystallisation aufgestellt. Nachdem diese begonnen hat, werden die Lösungen im Vakuum-Exsiccator über festem Ätzkali und konz. Schwefelsäure langsam eingeengt. Das ausgeschiedene Chlorhydrat, dem noch Schmieranhaften, kann durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser gereinigt werden.

Zur Gewinnung der Lobelin-Base werden die vereinigten Krystallisationen rasch in warmem Wasser gelöst und in der unterkühlten Lösung im Scheidetrichter unter Äther mit einem kleinen Überschuß von Natronlauge zerlegt. Die frei gemachte Base wird sofort in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Pottasche destilliert man die Hauptmenge des Äthers ab und überläßt die konz. Lösung dann der langsamen Eindunstung, die bald Krystalle liefert. Zur weiteren Reinigung kann man aus Alkohol oder Benzol umkrystallisieren oder auch die Rohbase aus der Hülse fraktioniert mit Äther extrahieren, wodurch sie in besonders schönen Krystallen gewonnen wird. Aus allen drei Lösungsmitteln krystallisiert das Alkaloid in einheitlichen, glänzenden, breiten, farblosen Nadeln. Der Schmelzpunkt liegt bei 130—131°.

0.1288 g Sbst.: 0.3720 g CO₂, 0.0996 g H₂O. — 5.764 mg Sbst.: 16.635 mg CO₂, 4.230 mg H₂O. — 6.782 mg Sbst.: 19.569 mg CO₂, 5.008 mg H₂O. — 0.1288 g Sbst.: 5.0 ccm N (23°, 721.5 mm). — 6.617 mg Sbst.: 0.2401 ccm N (18°, 732 mm).

C₂₃H₂₉O₂N. Ber. C 78.63, H 8.27, N 4.00.
Gef. » 78.76, 78.71, 78.70, » 8.65, 8.21, 8.27, » 4.23, 4.10.

Die Mikroanalysen, auch die des Lobelidins, sind von Dr. P. Weyland ausgeführt.

Titration: Indicator *p*-Nitro-phenol.

0.1206 g Sbst. brauchten 18.0 ccm $\frac{1}{50}$ HCl, ber. 17.2 ccm.

Optische Drehung: Lösungsmittel Alkohol. Konz. 1.482%. Abgeles. Winkel (2-dm-Rohr) = — 1.27°.

$$[\alpha]_D^{15} = -42.83^\circ.$$

Lobelin ist sehr schwer löslich in Wasser und Petroläther, leicht in Chloroform, heißem Benzol und heißem Alkohol. In der Kälte ist die Löslichkeit in Benzol größer als die in Alkohol; gering ist sie in

Äther. Eine kalt gesättigte, alkoholische Lösung enthält 3.7% an Alkaloid.

Die Salze mit Mineralsäuren krystallisieren durchweg gut. Ihre Löslichkeit nimmt in der Reihenfolge Sulfat, Nitrat, Bromid, Chlorid zu. Das Chlorhydrat wird am besten in der Weise dargestellt, daß man eine warme, möglichst konzentrierte, alkoholische Lösung der Base bis zur neutralen Reaktion gegen Lackmus mit ätherischer Salzsäure versetzt, und ehe die Krystallisation begonnen hat, noch absoluten Äther zufügt. Das Salz krystallisiert in schönen Rosetten, die aus feinen Nadeln zusammengesetzt sind, aus. Es ist in Alkohol ziemlich leicht löslich, viel schwerer in Wasser, aus dem es umkrystallisiert werden kann. Das Chlorhydrat schmilzt bei 182° zu einer roten Flüssigkeit. Bei allen Operationen mit Lobelin und seinen Salzen tritt, am Geruch des Acetophenons erkennbar, eine schwache Zersetzung ein. Damit hängt es wohl auch zusammen, daß das Chlorhydrat trotz wiederholter Reinigung keine scharfen Analysenwerte gab, nämlich anstatt

Ber. C 71.19, H 7.80, N 3.61, Cl¹⁾ 9.16.

Gef. » 70.76, » 7.65, » 4.10, » 9.16.

Bromhydrat. Darstellung analog wie beim Chlorhydrat.

0.1370 g Sbst.: 0.060 g AgBr.

$C_{23}H_{29}O_2N, HBr$. Ber. Br 18.52. Gef. Br 18.64.

Mit Platinchlorid wird aus der wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes sofort das unlösliche, fast farblose, nicht krystallisierte Chloroplatinat gefällt.

0.1332 g Sbst.: 0.0232 g Pt.

$(C_{23}H_{30}O_2N)_2PtCl_6$. Ber. Pt 17.54. Gef. Pt 17.41.

Mit Quecksilberchlorid fallen aus den Lösungen der Lobelinsalze schwer lösliche, farblose, amorphe Doppelsalze.

Um die Abspaltung von Acetophenon durchzuführen, wurden 2 g der reinen Base mit 20 ccm Wasser im Einschlußrohr 6 Stdn. auf 110° erhitzt. Dann wurde der Inhalt des Rohrs in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt, hierauf der Äther abdestilliert und der Rückstand mit Wasserdampf übergetrieben; er ging fast restlos über. Das abdestillierte Acetophenon wurde wieder in Äther aufgenommen und in einem tarierten Kölbchen zur Wägung gebracht. Gewogen wurden 0.43 g. Das entspricht über 60% der theoretisch möglichen Menge — für die Abspaltung von 1 Mol. —, wobei die durch Verflüchtigung bei der Aufarbeitung entstandenen Verluste auch noch zu berücksichtigen sind.

Das Keton wurde in sein *o*-Nitro-phenylhydrazon verwandelt, prächtige, orangefarbene Nadeln, die nach zweimaliger Krystallisation aus Alko-

¹⁾ Zur Chlor-Bestimmung diente ein Präparat, das nicht weiter gereinigt wurde.

hol bei 143° schmolzen. Ein Kontrollpräparat besaß den gleichen Schmelzpunkt, den auch die Mischprobe hielt (A. van Ekenstein und Blanksma¹⁾ geben den Schmelzpunkt der nicht analysierten Verbindung zu 138° an).

0.1326 g Sbst.: 0.3202 g CO₂, 0.061 g H₂O. — 6.370 mg Sbst.: 15.367 mg CO₂, 3.049 mg H₂O.

C₁₄H₁₃O₂N₃. Ber. C 65.85, H 5.10.
Gef. » 65.86, 65.79, » 5.14, 5.36.

Lobelidin, C₂₀H₂₅O₂N.

Dieses zweite Alkaloid wurde in den letzten ätherischen Mutterlaugen vom Lobelin gefunden. Bei langsamem Eindunsten krystallisieren daraus neben den glänzenden Tafeln des Lobelins kreidige, warzenartige Aggregate aus, die sich mechanisch abtrennen lassen, und die nach öfterem Umkrystallisieren aus Alkohol einheitlich sind. Es sind sternförmige Gebilde, die aus unregelmäßig begrenzten, kleinen Prismen bestehen. Der Schmelzpunkt des Lobelidins liegt bei 106°. Die reine Base ist im Aussehen dem Lobelin nicht unähnlich, durch die Zusammensetzung, den Schmelzpunkt und durch ihr Chlorhydrat jedoch scharf von ihm unterschieden.

6.315 mg Sbst.: 17.865 mg CO₂, 4.591 mg H₂O. — 6.384 mg Sbst.: 18.036 mg CO₂, 4.595 mg H₂O. — 5.891 mg Sbst.: 16.652 mg CO₂, 4.217 mg H₂O. — 7.609 mg Sbst.: 0.3028 ccm N (18.7°, 729 mm). — 9.307 mg Sbst.: 0.36946 ccm N (17°, 728 mm).

C₂₀H₂₅O₂N. Ber. C 77.14, H 8.10, N 4.51.
Gef. » 77.15, 77.05, 77.09, » 8.14, 8.05, 8.01, » 4.47, 4.48.

Lobelidin-Chlorhydrat krystallisiert weniger gut als das entsprechende Lobelin-Salz und ist in Wasser leichter löslich als dieses. Aus heißer Lösung kommt es bei raschem Erkalten als milchige Trübung, die langsam in voluminöse, kreidige, wawellitähnliche Massen, die aus verfilzten Nadeln zusammengesetzt sind, übergeht. Der Schmelzpunkt liegt bei 165°; gegen 160° färbt sich das Salz gelb, dann rot.

Der Firma C. H. Boehringer Sohn, Nieder-Ingelheim a. Rh., bin ich für Beschaffung von Material zu Dank verpflichtet.

¹⁾ R. 24, 37 [1905].