

enthaltend, wurde nach Zusatz von einigen ccm schwerem Wasser in einem zugeschmolzenen Kolben mehrere Stdn. auf 75° erhitzt, wobei sich alles löste. Der Formaldehydgehalt dieser Stammlösung wurde jodometrisch bestimmt. Durch Verdünnen der Stammlösung wurden die Proben hergestellt.

Zur Messung der NMR-Spektren diente ein Varian 40-MHZ-Gerät.

## RUDOLF TSCHESCHE, KOICHI KOMETANI, FRIEDRICH KOWITZ und GÜNTHER SNATZKE

### Über die Alkaloide aus *Lobelia syphilitica* L., I

Aus der Biochemischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts  
der Universität Hamburg und dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 2. Juni 1961)

In *Lobelia syphilitica* L. wurde mit Hilfe der Dünnschicht- und Papierchromatographie eine Vielzahl von Alkaloiden nachgewiesen. Sieben der petrolätherlöslichen Basen konnten durch Verteilungs- und Adsorptionschromatographie rein isoliert und als Salze kristallisiert erhalten werden. Fünf dieser Alkaloide ließen sich in ihrer Konstitution aufklären.

Während die Alkaloide aus *Lobelia inflata* L. von H. WIELAND und CL. SCHÖPF<sup>1)</sup> ausführlich untersucht worden sind, konnte aus *Lobelia syphilitica* L. bisher erst eine Base, das Lophilin, von E. STEINEGGER und F. EGGER<sup>2)</sup> als kristallines Hydrochlorid rein isoliert werden. Daneben hatten dieselben Autoren noch ein weiteres Kristallinat erhalten, das aber nach späteren Untersuchungen ein Gemisch von mindestens drei Alkaloiden war<sup>3)</sup>.

Vor einigen Jahren erhielten wir nun größere Mengen<sup>4)</sup> eines Rohbasen-Auszugs dieser pharmakologisch nicht uninteressanten Droge<sup>5)</sup>; über die Untersuchung der petrolätherlöslichen Alkaloide wird im folgenden berichtet.

Um einen Überblick über die Anzahl und die Mengenverteilung der petrolätherlöslichen Basen zu gewinnen, wurde zunächst nach einem geeigneten System für die Papierchromatographie gesucht. Die guten Erfolge, die an unserem Institut mit der „reversed phase-Chromatographie“ zu erzielen waren<sup>6)</sup>, veranlaßten uns, auch hier Alkohol/Wasser/Formamid-Gemische anzuwenden, nur wurde wegen der Basennatur der zu trennenden Stoffe eine Säure

<sup>1)</sup> a) Vgl. die Zusammenfassung von L. MARION in R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, *The Alkaloids*, Bd. I, S. 189, Academic Press Inc., New York 1949; b) C. SCHÖPF und TH. KAUFFMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **608**, 88 [1957].

<sup>2)</sup> *Pharmac. Acta Helvetiae* **27**, 113, 207 [1952].

<sup>3)</sup> H. SCHMID und E. STEINEGGER, *Pharmac. Acta Helvetiae* **32**, 205 [1957].

<sup>4)</sup> Herrn Dr. WADEL von der CHEMISCHEN FABRIK PROMONTA GMBH, Hamburg, danken wir auch hier sehr für die freundliche Überlassung des Ausgangsmaterials.

<sup>5)</sup> M. CARON und M. MASCRÉ, *Bull. Sci. pharmacol.* **40**, 519 [1933].

<sup>6)</sup> R. TSCHESCHE, G. GRIMMER und F. SEEHOFER, *Chem. Ber.* **86**, 1235 [1953].

zugesetzt. Neben Essigsäure erwies sich besonders Perchlorsäure als sehr geeignet und die besten Trennungen wurden mit dem zweiphasigen System Isooctanol/Pentanol/Wasser/Formamid/60-proz. Perchlorsäure (2:9:4:6:1.4) erhalten, wobei mit der wäßrigen Phase imprägniert wurde und die organische als Laufmittel diente. Zur Anfärbung wurde das wasserfreie Dragendorff-Reagenz nach H. THIES und F. W. REUTHER<sup>7)</sup> oder SCHLITTLERS Reagenz<sup>8)</sup> (Kalium-jodoplatinat) verwendet, wobei ersteres beständigere, letzteres empfindlichere Anfärbungen ergab. Im Papierchromatogramm (absteigend, auf Schleicher & Schüll 2043 b) waren damit 6 Flecke nachweisbar, die alphabetisch in der Reihenfolge fallender  $R_F$ -Werte bezeichnet wurden (vgl. Tab. 1).

Tab. 1.  $R_F$ -Werte der Alkaloide im Papierchromatogramm

Entwicklung mit der leichten Phase des Gemisches Isooctanol/Pentanol/Wasser/Formamid/60-proz. Perchlorsäure (2:9:4:6:1.4) nach vorhergehender Imprägnierung mit der schweren Phase desselben Gemisches.

Alkaloidkomplex A	0.90
Alkaloidkomplex B	0.75
Alkaloidkomplex C	} 0.60
Dihydro-C-2	
Alkaloidkomplex D	} 0.45
Dihydro-D-3	
Alkaloidkomplex E	} 0.30
3-Dehydro- <i>trans</i> -8.10-diäthyl-lobelidion <i>cis</i> - und <i>trans</i> -8.10-Diäthyl-lobelidion	
Alkaloidkomplex F	} 0.17
Dehydro- <i>trans</i> -8-methyl-10-äthyl-lobelidion <i>cis</i> - und <i>trans</i> -8-Methyl-10-äthyl-lobelidion	

Mit einem ameisensäurehaltigen System auf Zaffaroni-Basis waren auch von STEINEGGER<sup>3)</sup> 6–8 Flecke im Gesamtextrakt nachgewiesen worden.

Bei der Übertragung der papierchromatographischen Trennung auf eine Cellulosepulversäule ließen sich alle sechs Stoffe als hellgelbe Öle gewinnen, die nicht kristallisierten und an der Luft sehr schnell verharzten. Die Hauptkomponente bildete das Alkaloid C, daneben war noch eine größere Menge von Alkaloid D zu erhalten, während die anderen Basen A, B, E und F nur in untergeordnetem Maße vorkamen. Von keinem der erhaltenen Öle ließen sich einfache Salze oder Komplexe in kristalliner Form darstellen; nur vom Alkaloid C wurde schließlich in mäßiger Ausbeute ein Reineckat und ein Tetraphenylborat kristallisiert erhalten. Die Analysen dieser Derivate stimmten am besten für eine Base der Formel  $C_{14}H_{27-29}NO_2$ . Versuche, zur weiteren Reinigung jedes der Alkaloide an Aluminiumoxyd und Kieselgel einer Adsorptionschromatographie zu unterwerfen, blieben erfolglos, insbesondere konnten unter der UV-Lampe am Papierchromatogramm fluoreszierende Begleiter nicht abgetrennt werden.

Einen großen Fortschritt brachte die STAHLsche Dünnschichtchromatographie. Mit Kieselgel G oder Aluminiumoxyd G (Merck) war zwar zunächst auch keine Auftrennung zu erreichen; wurde aber das Aluminiumoxyd G mit 0.2*n* HCl statt mit Wasser angerührt, so ließ sich mit Chloroform/Äthanol (19:1) als Laufmittel leicht zeigen, daß jede der Komponenten A bis F aus jeweils vier bis sechs Alkaloiden bestand (vgl. Tab. 2. Die angegebenen  $R_F$ -Werte stellen Mittelwerte aus mehreren Bestimmungen dar).

<sup>7)</sup> Naturwissenschaften **41**, 230 [1954].

<sup>8)</sup> E. SCHLITTLER und J. HOHL, Helv. chim. Acta **35**, 29 [1952].



Auf Grund der Ergebnisse der Dünnschichtchromatographie wurden nun die Hauptkomponenten C und D als Hydrochloride an Säulen mit saurem Aluminiumoxyd gereinigt und aufgetrennt, wobei die Gradientenelution (Chloroform + 0.2% bis 5% Äthanol) die besten Resultate ergab. Aus dem C-Komplex wurden zunächst einige Fraktionen erhalten, die mehrere Alkaloide enthielten, die im Gemisch noch nicht zu erkennen waren; dann wurde wenig eines kristallinen Hydrochlorids eluiert, das als C-1 bezeichnet wurde. Die weitere Elution ergab eine größere Menge eines Öls (C-2), aus dem sich erst nach mehreren Wochen Kristalle abzuschneiden begannen und schließlich als Hauptalkaloid C-3, ebenfalls als Hydrochlorid. Der D-Komplex ergab 3 Hydrochloride, von denen D-1·HCl und D-3·HCl kristallin erhalten werden konnten, während das von D-2 und alle anderen Derivate dieser Base nur ölig oder amorph anfielen. Dies ließ den Verdacht aufkommen, daß D-2 noch nicht einheitlich war, obwohl im Papier- und Dünnschichtchromatogramm (an saurem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  G) nur ein Fleck nachzuweisen war. Wurde dieses Hydrochlorid aber jetzt an einer neutralen Kieselgel G-Platte chromatographiert, so ergab es sechs Flecke, von denen der erste und der vierte (nach steigendem  $R_F$ -Wert gerechnet) intensiver waren. Die Übertragung der Trennung auf eine Adsorptionssäule mit säuregewaschenem Kieselgel gelang hier nicht mit demselben Lösungsmittelgemisch, das zur Dünnschichtchromatographie verwendet worden war. Durch Elution mit Aceton + 1% Methanol waren aber die Hauptkomponenten D-2a und D-2b rein zu erhalten; letzteres konnte als Hydrochlorid kristallisiert werden, von ersterem gelang es nur, ein Tetraphenylborat zur Kristallisation zu bringen.

Die Eigenschaften der isolierten Alkaloide sind im Versuchsteil beschrieben. Ihre Konstitution konnte in den meisten Fällen aufgeklärt werden und es zeigte sich, daß die petrolätherlöslichen Basen chemisch den Alkaloiden aus *Lobelia inflata* L. und aus *Sedum acre* L.<sup>10)</sup> sehr nahestehen, im Gegensatz zu den Stoffen aus dem eingangs erwähnten Niederschlag, die einem gänzlich anderen Typ angehören<sup>11)</sup>. Interessanterweise enthielt aber keine der in ihrer Konstitution aufgeklärten Hauptkomponenten den bei den *Inflata*-Alkaloiden meist vorhandenen Phenylrest.

*Alkaloid C-3*: Die freie Base ist ein farbloses, leicht bewegliches Öl von stark bitterem Geschmack; die Analyse des Hydrochlorids ergab für das Alkaloid C-3 die Summenformel  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ . C-3 ist ein tertiäres Amin, das nach den UV- und IR-Spektren eine Doppelbindung, die nicht  $\alpha$ . $\beta$ -ständig zum Stickstoff ist<sup>12)</sup>, und OH-Gruppen enthält; Ketogruppen sind nicht vorhanden. Eine Bande bei 725/cm spricht dafür, daß die Doppelbindung *cis*-1.2-disubstituiert ist. Die katalytische Hydrierung ergab eine neue Base, die sich von C-3 chromatographisch nicht unterscheidet und deren kristallines Hydrochlorid stark hygroskopisch ist. Oxydation mit  $\text{CrO}_3$  in Aceton<sup>13)</sup> lieferte daraus ein chromatographisch einheitliches Diketon, das bei Laugeneinwirkung zum Teil in eine neue Verbindung umgelagert wurde. Beide konnten rein isoliert werden und zeigten die basenkatalysierte Umlagerung, wie sie A. EBNÖTHER<sup>14)</sup> auch schon bei anderen *Lobelia inflata*-Alkaloiden beschrieben hat.

<sup>10)</sup> B. FRANCK, Chem. Ber. 93, 2360 [1960], und frühere Arbeiten.

<sup>11)</sup> R. TSCHESCHE und Mitarbb., unveröffentlicht.

<sup>12)</sup> N. J. LEONARD und D. M. LOCKE, J. Amer. chem. Soc. 77, 437 [1955]; N. J. LEONARD und V. W. GASH, J. Amer. chem. Soc. 76, 2781 [1954].

<sup>13)</sup> K. BOWDEN, I. M. HEILBRON, E. R. H. JONES und B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. [London] 1946, 39.

<sup>14)</sup> A. EBNÖTHER, Helv. chim. Acta 41, 386 [1958].

Das Umlagerungsprodukt konnte eindeutig durch Vergleich<sup>15)</sup> mit authentischem Material als *cis*-8.10-Diäthyl-lobelidion<sup>1b)</sup> identifiziert werden. Der  $R_F$ -Wert der beiden Diketone war im Papierchromatogramm identisch mit dem des Komplexes E. Damit ist die Zugehörigkeit von C-3 zur Gruppe der üblichen Lobelia-Alkaloide erwiesen und es ist als Dehydro-*trans*-8.10-diäthyl-lobelidiol anzusprechen. Nach den IR- und UV-Spektren sowie der Kuhn-Roth-Oxydation, die den Wert für 2 C-Methylgruppen ergab, kann die Doppelbindung nur die Stellung 3:4 im Piperidining einnehmen. Um diese Lage zu sichern, wurde, ähnlich wie beim Konstitutionsbeweis für das Sedinin<sup>10)</sup>, C-3 direkt zum Diketon oxydiert, in diesem dann mit  $KJO_4$  und katalytischen Mengen Permanganat<sup>16)</sup> der Ring zur Dicarbonsäure aufgesprengt und nach Quartärisierung ein Hofmann-Abbau ausgeführt. Hydrierung und Verseifung lieferten  $\beta$ -Propionyl-propionsäure, die als 2.4-Dinitrophenylhydrazon mit authentischem Material verglichen wurde. C-3 ist also (*-*)-3-Dehydro-*trans*-8.10-diäthyl-lobelidiol<sup>\*)</sup>. Über die Konfiguration der beiden Hydroxyle ist noch keine Aussage möglich. Der molare Drehungsbeitrag der Doppelbindung beträgt  $+239^\circ$ . Dies stimmt mit den Werten von B. FRANCK<sup>10)</sup> ( $+241^\circ$  und  $+192^\circ$ ) für die *trans*-Verbindungen sehr gut überein.

**Alkaloid D-3:** Die Analyse des Hydrochlorids ergab, daß D-3 um ein  $CH_2$  weniger enthielt als C-3; die UV- und IR-Spektren glichen denen von C-3 sehr. Die Substanz war hydrierbar und das gesättigte Produkt ließ sich durch Oxydation mit  $CrO_3$  in Aceton wieder in ein Diketon überführen. Während sich dieses durch Chromatographie an saurem  $Al_2O_3$  gut reinigen ließ, wandelte es sich in alkalischer Lösung wieder zum Teil in ein Isomeres um, das als Chloraurat aus dem Gemisch abgetrennt werden konnte. Das Umlagerungsprodukt erwies sich bei direktem Vergleich<sup>15)</sup> als identisch mit dem ebenfalls von SCHÖPF<sup>1b)</sup> synthetisierten 8-Methyl-10-äthyl-lobelidion. D-3 ist demnach (*-*)-3- oder 4-Dehydro-*trans*-8-methyl-10-äthyl-lobelidiol.

**Alkaloid D-2b:** Dieser Base kommt nach der Analyse die Summenformel  $C_{14}H_{27}NO_2$  zu; nach dem IR-Spektrum ist eine Hydroxyl- sowie eine Ketogruppe vorhanden, die in der Seitenkette oder in einem 6-Ring angeordnet sein muß, Hinweise für eine Doppelbindung konnten nicht gefunden werden. Die Oxydation mit  $CrO_3$  in Aceton lieferte wieder *cis*-8.10-Diäthyl-lobelidion, das als Chloraurat identifiziert wurde. Da unter sorgfältigem Ausschluß von Alkali gearbeitet worden war, ergibt sich für D-2b die Struktur eines (*-*)-*cis*-8.10-Diäthyl-lobelionols. In der Pflanze liegt aber möglicherweise die *trans*-Verbindung vor, die sich im Laufe der Isolierung in das *cis*-Isomere umgelagert haben könnte.

**Die Alkaloide C-1 und D-1:** Von diesen stand nur sehr wenig Material zur Verfügung. Die Abtrennung gelang aber wegen der guten Kristallisationstendenz der Hydrochloride. Beide gaben eine positive Reaktion auf sekundäre Amine nach F. REINDEL und W. HOPPE<sup>17)</sup> und zeigten im IR eine Ketobande bei  $1700/cm$ , C-1 weist

\*) Nomenklatur nach SCHÖPF<sup>1b)</sup>.

<sup>15)</sup> Herrn Professor Dr. C. SCHÖPF, Darmstadt, danken wir sehr für die freundliche Überlassung von kostbaren Vergleichssubstanzen.

<sup>16)</sup> R. U. LEMIEUX und E. v. RUDLOFF, *Canad. J. Chem.* **33**, 1701 [1955].

<sup>17)</sup> *Chem. Ber.* **87**, 1103 [1954].

überdies eine OH-Bande auf. Der Analyse nach handelt es sich bei C-1 um eine Base der Formel  $C_{13}H_{25}NO_2$  und bei D-1 um  $C_{13}H_{23}NO_2$ . Die Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure<sup>18)</sup> gelang nur bei D-1 und führte zu zwei Produkten, von denen eines durch Vergleich in verschiedenen Chromatographiesystemen mit *cis*-8.10-Diäthyl-lobelidion identifiziert werden konnte. D-1 ist demnach als *cis*-8.10-Diäthyl-nor-lobelidion anzusehen<sup>\*)</sup>. C-1 ließ sich unter den üblichen Bedingungen oxydieren; das entstandene Produkt war nach den Chromatogrammen mit D-1 identisch. Letzteres bildete sich auch schon durch Autoxydation beim Stehenlassen von C-1-Lösungen. Damit dürfte für C-1 die Konstitution eines *cis*-8.10-Diäthyl-nor-lobelionols gesichert sein.

*Die Alkaloide C-2 und D-2a:* C-2 ist ein tertiäres Amin der wahrscheinlichen Formel  $C_{14}H_{27}NO_2$  und enthält nach dem IR-Spektrum eine OH- und eine Keto-Gruppe. Wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge konnten keine weiteren Abbauversuche ausgeführt werden. Von der sekundären Base D-2a war ebenfalls nur sehr wenig erhalten worden; von ihren Derivaten kristallisierte bisher nur das Tetraphenylborat.

Dem FONDS DER CHEMIE sind wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden in Methanol, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer, Modell 221, nach der KBr-Preßtechnik oder in Chloroform aufgenommen. Die Analysen stammen von Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, und Dr. F. PASCHER, Bonn. Das verwendete  $Al_2O_3$  (Woelm, neutral) und das Kieselgel wurden vor Gebrauch durch Sieben auf die Korngröße von 0.09 bis 0.1 mm gebracht.

*Papierchromatographie:* Die Streifen wurden durch Einsprühen und anschließendes Abpressen zwischen Filtrierpapierbogen nach dem Auftragen der Substanz mit der schweren Phase des Systems Isooctanol/Pentanol/Wasser/Formamid/60-proz. Perchlorsäure (2:9:4:6:1.4) imprägniert und dann absteigend auf Schleicher & Schüll 2043 b mit der leichten Phase desselben Gemisches entwickelt. Angefärbt wurde nach l. c.<sup>7)</sup> oder <sup>8)</sup>.

*Dünnschichtchromatographie:* An Kieselgel G wurde, wie früher beschrieben<sup>19)</sup>, gearbeitet, als Laufmittel diente ein Gemisch von Chloroform/Methanol (3:1). Anfärbung nach SCHLITTLER<sup>8)</sup>, mit dem gebräuchlichen wasserhaltigen Dragendorff-Reagenz oder nach REINDEL und HOPPE<sup>17)</sup>. Dazu wurden die Platten sofort nach der Entnahme aus dem Chromatographiezylinder 5 bis 10 Min. in einer Chloratmosphäre aufbewahrt. Anhaftendes Chlor wurde dann durch einen kalten Luftstrom entfernt und mit der im Original angegebenen KJ-Benzidin-Lösung eingesprüht. Bei Verwendung von Aluminiumoxyd G wurde auf einer Platte von 70 cm<sup>2</sup> 1 g Aluminiumoxyd G (Merck) mit 2 ccm 0.2 n HCl angerührt und dann wie üblich weiterbehandelt; als Laufmittel wurde hier Chloroform/Äthanol (19:1) verwendet.

*Extraktion und Grobtrennung:* Die getrocknete Droge wurde grob gepulvert und mit 10-proz. Natriumcarbonatlösung durchfeuchtet. Nach dem Auftrocknen wurde mit Äther oder Trichloräthylen extrahiert. Der erhaltene Rohextrakt wurde mit verd. Salz- oder Schwefel-

\*) Vgl. Zusatz b. d. Korr., s. S. 3336.

<sup>18)</sup> H. FAVRE, R. D. HAWORTH, J. MCKENNA, R. G. POWELL und G. H. WHITFIELD, J. chem. Soc. [London] 1953, 1115.

<sup>19)</sup> R. TSCHESCHE und G. SNATZKE, Liebig's Ann. Chem. 636, 105 [1960].

säure aufgenommen, durch Dekantieren von ungelöst gebliebenen Schmieren befreit und nach Alkalisieren mit Ammoniak in Chloroform übergeführt. Als Mittel mehrerer Aufarbeitungen wurden so 120 g aus 100 kg Trockendroge erhalten.

215 g Rohextrakt wurden in 500 ccm 2*n* HCl gelöst und erschöpfend ausgeäthert, wobei 7 g nichtbasiische Verunreinigung in die Ätherschicht gingen (mit Chloroform lassen sich die Hydrochloride zum Teil ausschütteln); anschließend wurde mit 500 ccm einer 20-proz. Ammoniumcarbonatlösung versetzt, worauf sich ein Niederschlag ausschied, der nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator 12 g wog. Der wäßrigen Lösung (pH 8) ließen sich mit Petroläther (30–50°) 69 g eines dunkelbraunen Sirups entziehen, der Rest der Alkaloide (45 g) wurde nach Alkalisieren mit konz. Ammoniak mit Chloroform extrahiert.

*Verteilungschromatographie der petrolätherlöslichen Alkaloide:* 2 kg Cellulosepulver (Whatman ashless, standard grade) wurden mit Methanol gut gewaschen, anschließend getrocknet und mit der wäßrigen Phase des Gemisches Isooctanol/Pentanol/Wasser/Formamid/60-proz. Perchlorsäure (2:9:4:6:1.4) in eine Säule eingeschlämmt. Sobald sich die Cellulose abgesetzt hatte, durfte sie nicht wieder aufgerührt werden, da sich sonst Kanäle bildeten. Nach längerem Durchspülen mit der stationären Phase wurde diese mit der leichten verdrängt, wobei ein  $V_0$  von 4.2 l erhalten wurde.

20 g Petrolätherextrakt wurden, in möglichst wenig mobiler Phase gelöst, auf die Säule gebracht und zunächst mit 4 l derselben entwickelt, dann wurden 40-ccm-Fractionen aufgefangen. An Hand der Papierchromatogramme wurden die Fractionen, die reine Alkaloide enthielten, ausgesucht und aufgearbeitet. Dazu wurde mit wäßr. Perchlorsäure extrahiert, jeder Extrakt mit Äther zur Entfernung der höheren Alkohole durchgewaschen, mit Ammoniak alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Man erhielt so 0.15 g vom Komplex A, 0.85 g von B, 3.65 g C, 1.70 g D, 0.05 g E und 0.70 g F.

*Auftrennung von Alkaloidgemisch C und D:* 150 g  $Al_2O_3$  wurden mit 75 ccm 1*n* HCl gründlich durchgemischt und dann 10 Stdn. bei 110° getrocknet. Dann wurde mit Chloroform in eine Säule eingeschlämmt und der Alkaloidkomplex D als Hydrochlorid (dargestellt aus 1.5 g der in Chloroform gelösten Basen durch Zusatz von äther. Salzsäure und Abdampfen) in Chloroformlösung aufgebracht. Chromatographiert wurde nach der Methode der Gradienten-Elution, wobei zu 3 l Chloroform allmählich 3 l eines Gemisches von Chloroform/Äthanol (19:1) kontinuierlich zugegeben wurden. Die Fraktionsgröße betrug 40 ccm.

Frakt. 1–16:	45 mg (Gemisch weitlaufender Basen)
17–19:	40 mg (D-1)
20–22:	60 mg (D-1 + D-2)
23–45:	700 mg (D-2)
46:	60 mg (D-2 + D-3)
47–Schluß:	550 mg (D-3)

Entsprechend wurden 3.5 g Alkaloid C-hydrochlorid an 350 g saurem  $Al_2O_3$  getrennt, wobei folgende Mengen erhalten wurden (Fraktionsgröße 40 ccm):

25 mg (C-1)	130 mg (C-1 + C-2)	270 mg (C-2)
	1500 mg (C-2 + C-3)	3000 mg (C-3)

325 mg des Alkaloid D-2-hydrochlorids wurden zur weiteren Trennung an 30 g mit Salzsäure, Wasser und Methanol gewaschenem und getrocknetem Kieselgel chromatographiert, wobei mit Aceton + 1% Äthanol eluiert wurde. Die Fraktionsgröße betrug wieder 40 ccm. Man erhielt hierbei 115 mg D-2a, 125 mg D-2b und 30 mg einer Mischfraktion.

Die reinen, aber öligen Hydrochloride, die aus den verschiedenen Fractionen erhalten wurden, konnten bis auf D-2a durch Anreiben mit wasserfreiem Äther oder längeres Stehen-

lassen mit demselben Lösungsmittel kristallin erhalten werden, wenn auch bei den meisten die Ausbeute sehr schlecht war. Zur Analyse wurde, soweit nötig, aus Aceton umkristallisiert. Solange die freien Basen oder auch ihre Salze als Öle vorlagen, waren sie äußerst unbeständig und verharzten sehr schnell. Die kristallisierten Produkte zersetzten sich dagegen auch beim längeren Liegen nicht mehr.

(-)-3-Dehydro-trans-8.10-diäthyl-lobelidiol (C-3): Das Hydrochlorid bildete aus Aceton lange, flache Prismen vom Schmp. 128°;  $[\alpha]_D^{25}$ : -114° ( $c = 1.0$  in Äthanol).

$C_{14}H_{27}NO_2 \cdot HCl$  (277.8) Ber. C 60.52 H 10.16 N 5.04 Gef. C 60.62 H 10.01 N 5.22

Das durch Zufügen von äther. Perchlorsäure zur Ätherlösung von C-3 erhaltene Perchlorat schmolz nach Kristallisation aus Aceton bei 123°, das Reineckat bei 101–102° (aus Aceton/Wasser).

$C_{14}H_{27}NO_2 \cdot C_4H_7CrN_6S_4$  (560.8) Ber. C 38.55 H 6.11 Cr 9.28 N 17.49 S 22.87  
Gef. C 38.19 H 6.27 Cr 9.15 N 17.39 S 23.85

Das in üblicher Weise dargestellte Tetraphenylborat zeigte nach Kristallisation aus Äthanol/Wasser einen Schmp. von 135–137°.

$C_{14}H_{27}NO_2 \cdot C_{24}H_{21}B$  (561.6) Ber. C 81.27 H 8.62 N 2.94 Gef. C 81.16 H 8.66 N 3.07

Das IR-Spektrum des Hydrochlorids wies 2 Banden im OH-Bereich bei 3400 und 3150/cm auf, Ketobande war keine vorhanden. Die Doppelbindung gab Anlaß zu Banden bei 1650 und 725/cm. Das IR-Spektrum der freien Base zeigte keine wesentlichen Abweichungen davon. Im UV ist nur ein Maximum bei 208  $m\mu$  zu finden. Die Probe auf sekundäre Amine war negativ.

Katalyt. Hydrierung: 520 mg C-3-Hydrochlorid wurden mit 100 mg vorhydriertem  $PtO_2$  nach ADAMS-SHRINER in Eisessig hydriert. Nach 2 Stdn. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Nach üblicher Aufarbeitung und Chromatographie an saurem  $Al_2O_3$  wurden 550 mg eines öligen Hydrochlorids erhalten, das wesentlich schlechter zur Kristallisation gebracht werden konnte als das Ausgangsmaterial. Nach langem Aufbewahren wurden 102 mg quadratische Tafeln vom Schmp. 84–85° erhalten.  $[\alpha]_D^{25}$ : -28° ( $c = 1.0$ ; in Äthanol).

$C_{14}H_{29}NO_2 \cdot HCl$  (279.8) Ber. C 60.08 H 10.81 Cl 12.67 N 5.01  
Gef. C 60.03 H 10.96 Cl 12.52 N 5.14

Oxydation von Dihydro-C-3: 72 mg des krist. Hydrochlorids wurden in 25 ccm Aceton mit 2 ccm Kiliani-Lösung<sup>13)</sup> bei Raumtemperatur versetzt und nach 24 Stdn. wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 68 mg eines öligen Hydrochlorids, das in beiden Dünnschichtsystemen neben dem zunächst auftretenden Fleck des primären Oxydationsproduktes eine weitere Substanz erkennen ließ. Nach Chromatographie an saurem  $Al_2O_3$  konnte ersteres rein erhalten werden (26 mg). Da das Hydrochlorid nicht kristallisierte, wurde das in Nadeln anfallende Chloraurat dargestellt; Schmp. 97–98°. Um das bei der Aufarbeitung entstandene Nebenprodukt der Oxydation isolieren zu können, wurde eine größere Menge Dihydro-C-3 analog oxydiert und das Rohprodukt über Nacht in wäßrig-ammoniakalischer Lösung stehengelassen. Durch Chromatographie an saurem  $Al_2O_3$  konnte nun auch das in größerer Menge entstandene Umlagerungsprodukt rein erhalten werden. Schmp. des Hydrochlorids 146–147°, Schmp. des Chloraurats 134–135° (sechseckige Tafeln). Dieses erwies sich nach dem Misch-Schmp. und den übrigen physikalischen Eigenschaften als identisch mit cis-8.10-Diäthyl-lobelidion-chloraurat<sup>1b, 20)</sup>.

Abbau von C-3 zu  $\beta$ -Propionyl-propionsäure: 1 g C-3-Hydrochlorid wurde in 50 ccm Aceton gelöst und solange mit Kiliani-Lösung bei Raumtemperatur versetzt, bis die braune Farbe

<sup>20)</sup> E. WIETERS, Diplomarb., Techn. Hochschule Darmstadt 1954; Dissertat. 1957.

bestehen blieb und laut Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war. Übliche Aufarbeitung ergab 760 mg Base, deren Chloroaurat bei 59–60° (Nadeln) schmolz. Die gesamte Menge des Diketons wurde in 850 ccm Wasser gelöst, mit 750 mg  $K_2CO_3$ , 5 g  $KJO_4$  und 60 mg  $KMnO_4$  versetzt, bis zur völligen Lösung geschüttelt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wurde mit Chloroform extrahiert, um Neutralstoffe und nicht umgesetzte Base zu entfernen (130 mg). Anschließend leitete man in die wäßrige Lösung solange  $SO_2$  ein, bis das anfänglich ausgefallene Jod wieder in Lösung gegangen war. Man säuerte mit konz. Salzsäure an und brachte i. Vak. zur Trockne.

Die Hälfte des Rückstands wurde nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator über NaOH mit 1 g Silberoxyd und 15 ccm Methyljodid 1 Stde. geschüttelt und noch 2 Tage stehengelassen. Das Methyljodid wurde abgedampft, der Rückstand mit 50 ccm Wasser versetzt und nach Zugabe von 2 mal je 500 mg Silberoxyd weitere 2 Stdn. geschüttelt. Danach wurde 15 Min. auf 50° erwärmt, filtriert und der Niederschlag gut mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Die Rückstände der beiden letzteren vereinigte man mit dem wäßrigen Filtrat, das angesäuert und mit Chloroform extrahiert wurde. Man erhielt daraus 82 mg eines gelben Öls, welches in methanol. Lösung mit  $PtO_2$  hydriert und anschließend mit 2*n* wäßr.-methanol. NaOH am Dampfbad verseift wurde. Nach Waschen mit Chloroform wurde angesäuert und mit demselben Lösungsmittel extrahiert. Die resultierenden 20 mg Säure wurden in Methanol mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin und etwas Schwefelsäure umgesetzt und das erhaltene Hydrazon mit dem der  $\beta$ -Propionyl-propionsäure verglichen. Beide zeigten auf Kieselgel G 2 Flecke ( $R_F = 0.05$  und  $0.60$ ; Dinitrophenylhydrazin  $0.22$ ), von denen der weitlaufende dem durch Ringschluß entstandenen Pyridazinon zugehören dürfte. Dementsprechend ließ sich vom Vergleichsprodukt mit Natriumcarbonatlösung die freie Säure aus einer Chloroformlösung ausschütteln. Schmp. nach Kristallisation aus Äthanol 190–193°, wobei die zuerst geschmolzenen Anteile z. T. wieder fest werden, um sich bei 193° endgültig zu verflüssigen<sup>21)</sup>. UV-Spektrum: Maxima bei 229  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.2$ ) und 358  $m\mu$  ( $\log \epsilon = 4.4$ ).

Wurde das Abbauketon-dinitrophenylhydrazon ähnlich behandelt, so trat noch ein zusätzlicher Fleck am Start auf, der nach Chromatographie an einer Kieselgelsäule verschwunden war. Da von dem so gereinigten Produkt nur mehr 2 mg vorlagen, konnte der Vergleich nur durch Chromatographie in verschiedenen Systemen und durch das UV-Spektrum vorgenommen werden. Nach beiden handelte es sich eindeutig um identische Verbindungen.

(–)-3- oder 4-Dehydro-trans-8-methyl-10-äthyl-lobelidiol (D-3): Das aus Aceton/Äther nur sehr schwer kristallisierende Hydrochlorid ist außerordentlich hygroskopisch, der Schmp. wurde daher im zugeschmolzenen Röhrchen bestimmt: 120°;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-110^\circ$  ( $c = 1.0$ ; in Äthanol). Das Hydrochlorid weist in Chloroform eine OH-Bande bei 3300/cm auf, eine Doppelbindung erkennt man an der schwachen Bande bei 1650/cm. Die Probe auf sekundäre Amine war negativ.

$C_{13}H_{25}NO_2 \cdot HCl$  (263.8) Ber. C 59.19 H 9.94 Cl 13.44 N 5.31

Gef. C 58.79 H 9.64 Cl 13.36 N 5.39

*Katalyt. Hydrierung:* 66 mg D-3-Hydrochlorid wurden in 15 ccm Eisessig mit 20 mg vorhydriertem Adams-Shriner-Katalysator 3 Stdn. in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, wobei etwas mehr als die berechnete Menge  $H_2$  aufgenommen wurde. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 49 mg Öl, das, in 20 ccm Aceton gelöst, mit Kiliani-Lösung oxydiert wurde. Nach 12 Stdn. filtrierte man die Reaktionslösung über 20 g saures  $Al_2O_3$  und wusch solange mit Chloroform + 5% Äthanol aus, als die Eluate farblos blieben. Nach Eindampfen erhielt man 34 mg eines Öls, von dem ein Teil in das Chloroaurat übergeführt wurde: Nadeln vom

<sup>21)</sup> Vgl. U. EISNER, J. A. ELVIDGE und R. P. LINSTAD, J. chem. Soc. [London] 1953, 1372.

Schmp. 90—91°. Der Rest wurde in 0.1 *n* NaOH gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde eine ölige Base erhalten, die nach dem Chromatogramm aus einem Gemisch von Ausgangs- und Umlagerungsketon bestand. Durch Fällung mit AuCl<sub>3</sub> und Kristallisation aus Äthanol konnte das *Chloroaurat* des letzteren chromatographisch einheitlich abgeschieden werden. Sechseckige Blättchen vom Schmp. 126—127°. Dieses Produkt erwies sich in allen Eigenschaften (Chromatogramme, IR, Misch-Schmp.) als identisch mit authent. *8-Methyl-10-äthyl-lobelidion-chloroaurat*<sup>1b</sup>).

(–)-*cis-8.10-Diäthyl-lobelionol (D-2b)*: Das aus Aceton umkristallisierte *Hydrochlorid* schmolz bei 120—121° und war linksdrehend. Im IR-Spektrum fanden sich Banden bei 3300 und 1710/cm, die Probe auf sekundäre Amine war negativ.

C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (277.8) Ber. C 60.51 H 10.16 Cl 12.76 N 5.04  
Gef. C 60.18 H 9.82 Cl 12.41 N 5.09

6 mg *D-2b-Hydrochlorid* wurden in 20 ccm Aceton, wie oben beschrieben, mit Kiliani-Lösung oxydiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde ein *Chloroaurat* vom Schmp. 133—134° erhalten, das nach den Chromatogrammen und dem Misch-Schmp. mit authent. Material als dasjenige des *cis-8.10-Diäthyl-lobelidions* identifiziert wurde.

*cis-8.10-Diäthyl-nor-lobelionol (C-1)*: Das *Hydrochlorid* schmolz bei 183—184°, die Reindel-Hoppe-Reaktion war positiv. Im IR-Spektrum war eine Bande bei 1700/cm und eine Doppelbande bei 3390/3410/cm zu erkennen.

C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (263.8) Ber. C 59.19 H 9.94 Cl 13.44 N 5.31  
Gef. C 59.25 H 9.86 Cl 13.63 N 5.29

Die Oxydation mit CrO<sub>3</sub> in Aceton, wie bei C-3 beschrieben, ergab eine Substanz, die in allen chromatographischen Systemen mit D-1 übereinstimmte.

*8.10-Diäthyl-nor-lobelidion (D-1)*: Das *Hydrochlorid* zeigte denselben Schmp. wie C-1, 183—184°, der Misch-Schmp. lag aber bei 154—157°. Die Reindel-Hoppe-Reaktion war positiv, das IR-Spektrum zeigte eine Bande bei 1700/cm, aber keine im OH-Bereich.

C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (261.8) Ber. C 59.64 H 9.24 Cl 13.54 N 5.35  
Gef. C 59.43 H 9.28 Cl 13.24 N 5.37

3 mg *Hydrochlorid* wurden in einem Gemisch von 1.1 ccm 40-proz. *Formaldehyd-Lösung* und 1 ccm frisch destillierter *Ameisensäure* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von weiteren 0.5 ccm *Formaldehydlösung* und 1 ccm *Ameisensäure* wurde eine weitere Stunde erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das ölige Reaktionsprodukt papier- und dünn-schichtchromatographisch untersucht. Einer der beiden Flecke zeigte jeweils gleiche *R<sub>F</sub>*-Werte wie *cis-8.10-Diäthyl-lobelidion*.

*Alkaloid C-2*: Das *Hydrochlorid* schmolz bei 121—123°, die Reaktion auf sekundäre Amine war negativ, im IR-Spektrum lagen Banden bei 3450 (OH) und 1710/cm (C=O).

C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (277.8) Ber. C 60.52 H 10.16  
C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>·HCl (279.8) Ber. C 60.08 H 10.81 Gef. C 59.86 H 10.27

Vom *Alkaloid D-2a* konnte nur das Tetraphenylborat kristallin gewonnen werden; sein Schmp. lag über 360°. Nach dem IR-Spektrum war keine Ketogruppe vorhanden, bei 3400/cm lag eine breite Bande. Die Reaktion auf sekundäre Amine war positiv.

Gef. C 80.28 H 5.94

*Zusatz b. d. Korr.:* Die Struktur von D-1 (vgl. S. 3332) konnte inzwischen durch Vergleich mit synthetischem *cis-8.10-Diäthyl-nor-lobelidion* gesichert werden. Durch Reduktion von D-1 mit ¼ Mol NaBH<sub>4</sub> wurde in sehr guter Ausbeute ein Produkt vom Doppelschmp. 240/247 bis 248° erhalten, das in allen Chromatographiesystemen dieselben *R<sub>F</sub>*-Werte aufwies wie C-1.