

Zwischen dem Effekt der verschiedenen Löslichkeit und der asymmetrischen Synthese im aktiven Lösungsmittel besteht kein prinzipieller Unterschied; es ist somit zu hoffen, daß mit feinerer Methode auch hier positive Effekte gefunden werden können.

Die Anregung zu dieser Arbeit ging vor 2 Jahren von Hrn. Geh. Reg.-Rat Prof. W. Marckwald aus, dem ich für sein Interesse an der Arbeit tiefen Dank schulde. Die Ausführung der Arbeit geschah von dieser Zeit an mit einigen Unterbrechungen im Physikal.-chem. Institut der Universität Berlin.

192. G. Menschikoff: Über die Alkaloide von *Heliotropium lasiocarpum* (I. Mitteil.).

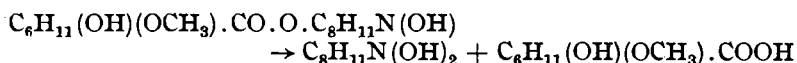
[Aus d. Alkaloid-Abteil. d. Staatl. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Institutes, Moskau.]
(Eingegangen am 20. April 1932.)

Über die zur Familie der Borraginaceen gehörende Pflanze *Heliotropium lasiocarpum* Fisch. u. Mey., die über nahezu ganz Turkestan verbreitet ist, scheinen chemische Angaben bisher nicht vorzuliegen. Da orientierende Vorversuche einen ziemlich hohen Alkaloid-Gehalt zeigten, unternahm ich es, die Alkaloide dieser Pflanze näher zu untersuchen. Die in etwas größerem Maßstabe durchgeführt. Extraktion der oberirdischen Teile ergab einen Alkaloid-Gehalt von ca. 0.4 %, und es gelang, aus dem erhaltenen Basengemenge zwei schön krystallisierte Alkaloide rein abzuscheiden. Das Hauptalkaloid, dessen Gehalt in der Pflanze ca. 0.25 % ausmacht, und für welches ich den Namen Heliotrin vorschlage, besitzt die Zusammensetzung $C_{16}H_{27}NO_5$ und stellt einen schön krystallisierten Körper vom Schmp. 125 bis 126° dar. Das zweite Alkaloid, welches ich Lasiocarpin nenne, kommt in dem Kraute in viel geringerer Menge (ca. 0.025 %) vor, ist ebenfalls schön krystallisiert, schmilzt bei 94–95° und besitzt die Zusammensetzung $C_{21}H_{33}NO_7$.

Die nähere Untersuchung des Heliotrins zeigte, daß diese Base zwei Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe enthält; sie gibt ein krystallinisches Jodmethylat und wird von salpetriger Säure in der Kälte nicht angegriffen. Das Stickstoff-Atom besitzt also tertiären Charakter. Die Formel kann mithin zunächst in $C_{15}H_{22}(N''')(OH)_2(OCH_3)$ aufgelöst werden. Einen tieferen Einblick in die Konstitution des Alkaloids gewährte die Einwirkung von Alkalien; beim Erhitzen mit Barytwasser spaltet es sich leicht und glatt in zwei Bruchstücke: eine stickstoff-freie Säure $C_8H_{16}O_4$ und einen basischen Körper $C_8H_{13}NO_2$. Der Spaltungs-Vorgang ist also nichts anderes als die Hydrolyse eines Säure-esters: $C_{16}H_{27}NO_5 + H_2O \rightarrow C_8H_{16}O_4 + C_8H_{13}NO_2$.

Die Spaltungssäure, die ich Heliotrinsäure nenne, ist eine starke, einbasische Säure, die eine Hydroxyl- und eine Methoxylgruppe enthält. Nach ihrem Wasserstoff-Gehalt muß eine gesättigte Säure der aliphatischen Reihe vorliegen, deren Formel zunächst in $C_8H_{11}(OH)(OCH_3).COOH$ aufgelöst werden kann. Das basische Spaltungsprodukt $C_8H_{13}NO_2$, welches ich als Heliotridin bezeichne, muß natürlich zwei Hydroxyle enthalten, von denen das eine im ursprünglichen Alkaloid-Molekül präformiert war, während das zweite bei der Hydrolyse entstanden ist. Heliotrin ist als ein Heliotrin-

säure-heliotridinester aufzufassen, und der Spaltungsvorgang kann durch die Gleichung:



ausgedrückt werden.

Die Untersuchung wird fortgesetzt und soll auch auf andere mittelasiatische und kaukasische *Heliotropium*-Arten ausgedehnt werden.

Beschreibung der Versuche.

Extraktion: 16 kg der getrockneten und gemahlenden Pflanze wurden in einem Perkulator mit 95-proz. Alkohol, der 1% Ammoniak enthielt, so lange extrahiert, bis eine Probe (50 ccm) nach Abtreiben des Alkohols und Behandeln mit 2-proz. Salzsäure mit Kieselwolframsäure eine nur sehr schwache Trübung gab. Im ganzen wurden zur Extraktion ca. 100 l Alkohol verbraucht. Die nach dem Abdestillieren des Alkohols auf dem Wasserbade zurückbleibende, schwarze Masse wurde mit 3 l 5-proz. Salzsäure bearbeitet, die Lösung von der schwarzen, harzigen Masse abfiltriert und letztere noch 2-mal mit 2 l 2-proz. Salzsäure behandelt. Die erhaltene saure Lösung wurde mit Chloroform 2-mal ausgeschüttelt, mit 25-proz. Ammoniak bis zum deutlichen Geruch versetzt und 3-mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Der über Chlorcalcium getrocknete Chloroform-Auszug hinterließ beim Eindampfen ein dunkles Öl, das rasch krystallinisch erstarrte. Ausbeute 59 g.

Trennung der Alkaloide: Die erhaltenen 59 g wurden mit 1 l eines Gemisches gleicher Teile Benzol und Petroläther am Rückflußkühler ausgekocht. Die heiße Lösung wurde von dem ungelösten Harz abgegossen und letzteres nochmals mit 500 ccm des gleichen Gemisches behandelt. Die vereinigten, abgegossenen Lösungen wurden 15 Min. mit 5 g Tierkohle gekocht und heiß filtriert. Am nächsten Tage fielen aus der Lösung gelbliche, nadel-förmige Krystalle von nahezu reinem Heliotrin aus. Ausbeute 38 g.

Das Lösungsmittel wurde von der Mutterlauge abdestilliert und die rückständige, dunkelgelbe, nicht krystallisierende Masse mit 2-n. HCl bis zur deutlichen Reaktion auf Kongo versetzt, wozu 56 ccm Säure verbraucht wurden. Aus der erhaltenen Chlorhydrat-Lösung wurden die Alkaloide mit 2-n. Ätznatron fraktioniert ausgeschieden, wobei nach Zusatz jeder neuen Portion die Lösung gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Die Extrakte wurden über Chlorcalcium getrocknet und das Chloroform abgetrieben.

- I. Fraktion (zugesetzt 8 ccm 2-n. NaOH: dunkles, dickes Harz;
- II. Fraktion (zugesetzt 15 ccm 2-n. NaOH): dunkles, zum Teil krystallisiertes Öl;
- III. Fraktion (zugesetzt 11 ccm 2-n. NaOH): gelbes, teilweise krystallisiertes Öl;
- IV. Fraktion (zugesetzt 25-proz. Ammoniak bis zum deutlich wahrnehmbaren Geruch): gelbes, dickes, nicht krystallisiertes Öl.

Verarbeitung der Fraktionen: Die Versuche, aus der I. und IV. Fraktion einen einheitlichen Stoff zu gewinnen, führten vorläufig wegen der zu geringen Stoffmengen zu keinen günstigen Resultaten. Die II. Fraktion wurde 15 Min. mit 100 ccm Petroläther gekocht, die Lösung noch heiß von dem unlöslichen Harz abgegossen, letzteres von neuem mit derselben Menge Petroläther behandelt, die vereinigten Lösungen mit 2 g Tierkohle gekocht und filtriert. Nach dem Erkalten schieden sich gelbe Blättchen von beinahe

reinem Lasiocarpin aus. Ausbeute 3 g. Aus der Mutterlauge wurden nach dem Abtreiben von $\frac{3}{4}$ der Petroläther-Menge noch 1.5 g desselben, jedoch weniger reinen Produktes erhalten. Die III. Fraktion wurde 2-mal aus Aceton umkrystallisiert, wobei 5 g reines Heliotrin resultierten. Nach dem Abdestillieren des Acetons blieb ein gelbes, nicht krystallisierendes Öl zurück, welches noch nicht untersucht wurde.

Reinigung der Alkaloide.

Heliotrin: Das rohe Heliotrin wurde 2-mal aus der 5-fachen Menge Aceton umkrystallisiert. Die zweite Krystallisation lieferte vollkommen farblose, längliche Prismen vom Schmp. 125–126°. Das Heliotrin ist in Petroläther und Äther schwer löslich, leichter in Benzol und Wasser, besonders leicht in Alkohol und Chloroform. Die wäßrigen Lösungen reagieren auf Lackmus stark alkalisch. Eine Lösung der Base in 10-proz. Schwefelsäure entfärbt verd. Permanganat-Lösung momentan. Die beim Erhitzen des Alkaloids mit Zinkstaub entweichenden Dämpfe färben einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan intensiv rot.

Die spez. Drehung wurde in 10-proz. Chloroform-Lösung bestimmt: $[\alpha]_D = -75^\circ$.

0.1542, 0.1519, 0.1418, 0.1442 g Subst.: 0.3461, 0.3433, 0.3176, 0.3263 g CO_2 , 0.1217, 0.1196, 0.1120, 0.1131 g H_2O . — 0.2010 g Subst.: 7.9 ccm N (14°, 749 mm). — 0.3024 g Subst. verbraucht. 9.65 ccm $n_{10}\text{-HCl}$ (Methylrot). — 0.1011 g Subst.: 14.6 ccm CH_4 (18°, 734 mm) (Zerewitinoff). — 0.1680 g Subst.: 31.4 ccm $n_{10}\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (Vieböck)¹⁾.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Ber. C 61.31, H 8.69, N 4.47, Mol.-Gew. 313, 2 OH 10.86, OCH_3 9.91.

Gef. C 61.20, 61.65, 61.09, 61.70, H 8.83, 8.81, 8.84, 8.77, N 4.53, Mol.-Gew. 313, OH 9.99, OCH_3 9.66.

Heliotrin-Jodmethylat: 2.5 g Alkaloid, 5 g Methyljodid und 12 ccm Methylalkohol wurden 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach Abtreiben des Methylalkohols wurde der Rückstand in wenig absol. Alkohol gelöst und allmählich mit absol. Äther versetzt. Das Jodmethylat fällt in Form von gelblichen, hygroskopischen Prismen vom Schmp. 108–111° aus.

0.3015 g Subst.: 6.6 ccm $n_{10}\text{-AgNO}_3$ -Lsg.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, CH_3J . Ber. J 27.89. Gef. J 27.77.

Lasiocarpin: Das wie oben beschrieben erhaltene Roh-Alkaloid wurde 3-mal aus der 8-fachen Menge Petroläther (beim ersten Umkrystallisieren wurde 1 g Tierkohle zugesetzt) umkrystallisiert und so in Form von vollkommen farblosen Blättchen vom Schmp. 94–95.5° erhalten. Das Lasiocarpin ist in Wasser verhältnismäßig schwer löslich, leicht in Äther und besonders leicht in Alkohol und Benzol. Gegen Permanganat verhält es sich stark ungesättigt und gibt beim Erhitzen mit Zinkstaub stark positive Fichtenspan-Reaktion.

Die spez. Drehung wurde in 10-proz. alkohol. Lösung bestimmt: $[\alpha]_D = -4^\circ$.

0.1518, 0.1420, 0.1417 g Subst.: 0.3407, 0.3172, 0.3170 g CO_2 , 0.1114, 0.1041, 0.1038 g H_2O . — 0.2031 g Subst.: 6.35 ccm N (20°, 761 mm). — 0.2520 g Subst.: 6.1 ccm $n_{10}\text{-HCl}$ (Methylrot).

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_7$. Ber. C 61.32, H 8.09, N 3.41, Mol.-Gew. 411.

Gef. C 61.22, 60.92, 61.01, H 8.21, 8.20, 8.19, N 3.56, Mol.-Gew. 413.

¹⁾ B. 63, 2818 [1930].

Verseifung des Heliotrins.

26 g Alkaloid, 52 g $\text{Ba}(\text{OH})_2$ + 8 aq und 300 ccm Wasser wurden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Barium mit Kohlensäure ausgefällt, abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Die Lösung und das Waschwasser wurden angesäuert, auf 80 ccm eingedampft und 4-mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Der über Natriumsulfat getrocknete Chloroform-Auszug ergab 12 g eines Öles, das krystallinisch erstarrte. Nach dem Umlösen aus einem Gemisch von 2 Tln. Benzol und 8 Tln. Petroläther wurde die Heliotrinsäure in Form von derben, vollkommen farblosen Prismen vom Schmp. $92.5-94.5^\circ$ erhalten. Die Säure ist in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr leicht löslich, schwerer in Benzol, sehr schwer in Äther und Petroläther. Ihre wäßrige Lösung reagiert gegen Lackmus stark sauer.

Die spez. Drehung wurde in 10-proz. wäßriger Lösung bestimmt: $[\alpha]_D = -12^\circ$.

0.1512, 0.1813, 0.1793 g Sbst.: 0.2998, 0.3608, 0.3560 g CO_2 , 0.1230, 0.1497, 0.1457 g H_2O . — 0.2503 g Sbst.: 14.25 ccm n_{10} -NaOH (Phenol-phthalein). — 0.0841 g Sbst.: 23 ccm CH_4 (18° , 760 mm) (Zerewitinoff). — 0.1547 g Sbst.: 0.2035 g AgJ (Zeisel).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4$. Ber. C 54.55, H 9.15, Mol.-Gew. 176, OH 19.32, OCH_3 17.62.

Gef. C 54.08, 54.28, 54.14, H 9.10, 9.24, 9.09, Mol.-Gew. 176, OH 19.59, OCH_3 17.36.

Die mit Chloroform ausgeschüttelte, saure Mutterlauge wurde auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit siedendem absol. Alkohol ausgezogen. Die von einem geringen Rückstande abfiltrierte alkohol. Lösung wurde stark eingengt, wobei sich nach dem Erkalten das Heliotridin-Chlorhydrat in großen, gelblichen, stark hygroskopischen Blättchen ausschied. Nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol bildete das Chlorhydrat große, vollkommen farblose Blätter vom Schmp. $122-124^\circ$. Ausbeute 13 g.

0.2362 g Sbst.: 12.35 ccm n_{10} - AgNO_3 -Lösung.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$. Ber. Cl 18.52. Gef. Cl 18.54.

5 g Chlorhydrat wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit 26.2 ccm 1.1-n. NaOH versetzt. Die so erhaltene Lösung wurde auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und der Rückstand mit heißem, absol. Alkohol extrahiert. Nach dem Abfiltrieren vom Kochsalz und Vertreiben des Alkohols wurde die rasch krystallisierende Masse 2-mal aus der 30-fachen Menge Aceton umgelöst: Lange, flache Nadeln vom Schmp. $116.5-118^\circ$. Das Heliotridin ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich, schwerer in Aceton, sehr schwer in Benzol; es sublimiert beim Erhitzen im Vakuum auf dem Wasserbade. Ausbeute 3.6 g.

Zur Analyse wurde der Körper nochmals aus viel Benzol umkrystallisiert. Die Drehung wurde in 10-proz. Methylalkohol-Lösung bestimmt: $[\alpha]_D = +31^\circ$.

0.1305, 0.1156 g Sbst.: 0.2973, 0.2614 g CO_2 , 0.1000, 0.0882 g H_2O . — 0.1511 g Sbst.: 11.85 ccm N (17° , 765 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Ber. C 61.94, H 8.44, N 9.03

Gef. „ 62.15, 61.66, „ 8.57, 8.53, „ 9.12

Zum Schluß möchte ich dem Leiter der Alkaloid-Abteilung, Hrn. A. Orchoff, für seine wertvollen Ratschläge meinen besten Dank aussprechen.