83. *Ein Beitrag zur Konstitution der Aconitum-Alkaloide.*

Von Riko MAJIMA und Kunisaburo TAMURA.

(Comm. by R. MAJIMA, M.I.A., Oct. 12, 1936.)

Vor einigen Jahre hatte einer von uns (R. M.) mit Suginome und Morio mehrere Arten von der im fernen Osten gedeihenden Aconitum Pflanzen untersucht,¹⁾ und zwei neue Alkaloide Mesaconitin $C_{33}H_{45}NO_{11}$ ²⁾ und Hypaconitin $C_{33}H_{45}NO_{10}$ ³⁾ ausser altbekanntem Aconitin $C_{34}H_{47}NO_{11}$ aufgefunden. Daneben noch vorkommendes Alkaloid Jesaconitin $C_{35}H_{45}NO_{12}$ ⁴⁾ wurde erst von uns in reiner Form gewonnen. Wir konnten dabei noch ein neues Alkaloid Lucidusculin $C_{24}H_{37}NO_4$ ⁵⁾ auffinden, das aber allein dabeistehende Zusammensetzung besitzt, und bis jetzt nur in einer bestimmten Art von Aconitumpflanzen vorgekommen ist. Aber es sind erstere vier Alkaloide, wie wir bereits ausführlich mitgeteilt haben, ziemlich weit verbreitet. Sie haben alle ähnliche Struktur, d. h. Aconitin, Mesaconitin und Hypaconitin sind die Acetylbenzoyl Derivate der entsprechenden Alkamine, Aconin $C_{25}H_{41}NO_9$, Mesaconin $C_{24}H_{39}NO_9$ und Hypaconin $C_{24}H_{39}NO_8$, während Jesaconitin allein ein Acetylanisoyl Derivat von Aconin ist. Lucidusculin ist ein Acetylderivat von Luciculin $C_{22}H_{35}NO_3$.

Um noch eine feinere Struktur dieser Alkaloide ausfindig zu machen, untersuchten wir über Aconin und Oxonitin, ein Oxydationsprodukt von Aconitin, in verschiedener Richtung. Da es schwer war, die leicht rein erhältlichen Abbauprodukte von irgendeiner Bedeutung zu bekommen, machten unsere Forschung nur sehr langsame Fortschritte. Inzwischen beobachteten wir oft, dass das Aconin, obwohl es durch heisse Mineralsäure ziemlich starke Veränderung erleidet, gegen Alkalien viel beständiger ist. Daher erhitzen wir Aconin 8 Stunden auf 230–240° mit alkoholischem Kali, wobei wir die in Äther löslichen und viel weniger Sauerstoff als das Ausgangsmaterial enthaltenden Substanzen, und daneben fast keine flüchtige Base gewannen. Aber trotz vieler Mühe vermochten wir daraus keine reine Substanz zu isolieren. Da wir nebenbei beobachteten dass das, die freie Hydroxyl-gruppe enthaltende Tropin, durch gleiche Behandlung, leicht Methylamin abspaltet, wollten wir dieselbe Reaktion mit dem von den Methoxylgruppen entmethylierten Aconin wiederholen. Als man aber das Aconin mit Jodwasserstoffsäure von Sp. G 1.7 3½ Stunden siedete, fand man gleichzeitig, mit der vollständigen Entweichung von Methyljodid die entmethylierte Base stark verharzt. Dabei bemerkten wir jedoch dass Aconin sich durch nur 8 minutigen Sieden mit derselben Jodwasserstoffsäure schon grösstenteils entmethylieren lässt, und stellten wir in dieser Weise das entmethylierte Aconin dar. Das zuerst gebildete Jodwasserstoffsäure Salz dieser Base, wurde in Chlorwasserstoffsäures Salz verändert, und mit alkoholischem Kali 8 Stunden auf 230–240° in einem Autoklav erhitzt. Der vom Reaktionsprodukt sorgfältig abdestillierte Alkohol enthielt flüchtige Base, die nach der Reinigung als Pikrat, durch Analyse, Schm. P. und Mischprobe als Äthylaminpikrat identifiziert wurde. Für diese unerwarteten

1) B. 57 (1924), 1456, 1467, 1472; 58 (1925) 2047; A. 476 (1929) 171, 181, 194, 203; B. 65 (1932) 595, 599.

2) A. 476 (1929) 181.

3) A. 476 (1929) 171.

4) B. 57 (1924) 1472.

5) B. 65 (1932) 599.

Bildung von Äthylamin könnte vielleicht der als Lösungsmittel gebrauchte Äthylalkohol irgendeine Beziehung haben. Folglich wiederholten wir vorsichtshalber diesen Versuch unter Gebrauch von Methanol als Lösungsmittel statt Äthanol. Da wir dabei wieder Äthylamin erhielten, wurde diese Base als das primäre Abbauprodukt des Aconins anerkannt. Da wir bisher immer das aus Jesaconitin zubereitete Aconin gebrauchten, versuchten wir einmal sicherheitshalber dieselbe Zersetzung, mit dem aus Aconitin (E. Merck) hergestellten Aconin, und erhielten auch Äthylamin als den Hauptbestandteil der flüchtigen Base.

Demnach ist der Stickstoff des Aconins mit der Äthylgruppe gebunden und nicht wie bisher gedacht wurde, mit der Methylgruppe.

Wenn dies wirklich der Fall ist, muss bei der Imino-alkylgruppe Bestimmung von Aconin statt Jodmethyl tatsächlich Jodäthyl gebildet werden. Durch das Experiment wurde dies vollkommen bestätigt, indem sich das Jodäthyl nach Willstätter¹⁾ als das in abs. Alkohol lösliche Trimethyläthylammoniumjodid identifizieren liess.

Dass bei der Oxydation von Aconin resp. Aconitin durch Kaliumpermanganat Acetaldehyd entwickelt wird, wurde schon von Schulze²⁾ und Carr³⁾ beobachtet. Wir bestätigten dies wieder durch die Oxydation von Jesaconitin mit Kaliumpermanganat, das ebenfalls wie Aconitin ein Derivat von Aconin ist. Das Acetaldehyd wurde dabei als das Kondensationsprodukt von Dimedon identifiziert. Wir oxydierten weiter das Aconin mit Chromsäure und fanden dabei die Bildung von 0.94 mol. Essigsäure. Es ist naturgemäss zu denken dass bei diesen beiden Oxydationen die mit dem Stickstoff des Aconins gebundene Äthylgruppe wegoxydiert wird. Dies wurde auch durch die folgenden Beobachtungen noch sicher gestellt.

Es stellt sich von selbst die Frage, ob der Mindergehalt von CH₂ im Molekül des Mesaconitins, als in dem des Aconitins, vielleicht auf das Vorhandensein von einer zum Stickstoff gebundenen Methylgruppe im ersteren, statt einer Äthylgruppe im Letzteren zurückzuführen ist.

Darauf entmethylierten wir das aus Mesaconitin dargestellten Mesaconin und erhitzten dieses Produkt mit methyalkoholischem Kali, wie es im Falle des entmethylierten Aconins gemacht wurde. Das Pikrat der dabei entstehenden flüchtigen Base schmilzt bei 205°, und wurde durch Mischprobe und Analyse wirklich als das Methylamin Salz identifiziert. Dementsprechend konnten wir durch die Oxydation des Mesaconitins mit Kaliumpermanganat, die Bildung von Formaldehyd als das Dimedonkondensationsprodukt nachweisen. So wurde unsere Vermutung, dass *Mesaconitin eine mit dem Stickstoffatom gebundene Methylgruppe besitzt*, experimentell festgestellt.

Nun die früher durch einem von uns mit Suginome⁴⁾ und Morio⁵⁾ aufgefundene Tatsache festgestellt, dass Aconitin und Mesaconitin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat das gleiche Oxonitin liefern, und wir

1) R. Willstätter u. M. Utzinger. A. **382** (1911) 148.

2) Arch. Pharmaz. **1906**, 193.

3) Journ. chem. Soc. London (1912) 2241.

4) B. **58** (1925) 2048.

5) A. **476** (1929) 192.

schliessen daraus, dass das durch das Wegoxydieren der Äthy- resp. der Methylgruppe gebildete Oxonitin die freie Iminogruppe haben muss. Wenn dies wirklich der Fall ist, muss das aus Oxonitin dargestellte Oxonin auf Entmethylierung und darauffolgender Zersetzung mit methylalkoholischem Kali Ammoniak liefern. Diese Schlussfolgerung wurde dann durch die Bildung von Ammonium-pikrat, aus der von dem entmethylierten Oxonin durch Alkalizersetzung erhaltenen flüchtigen Base, ausser Zweifel gestellt. Dadurch wurde die *Existenz von freien Iminogruppe in Oxonitin* nachgewiesen und folglich die viel bestrittene Molekularformel¹⁾ des Oxonitins endgültig als $C_{32}H_{41}NO_{12}$ festgestellt.

Nun dachten wir, da das Hypaconitin $C_{33}H_{45}NO_{10}$ der Molekularformel nach CH_2O weniger als das Aconitin $C_{34}H_{47}NO_{11}$ hat, vielleicht es von der Existenz der Methylimido-Gruppe $=NCH_3$ und von weniger Gehalt einer Hydroxylgruppe $-OH$ im Molekül des ersteren Substanz herbeigeführt wäre. Um diese Vermutung durch Experiment zu prüfen, oxydierten wir das Hypaconitin sofort mit Kaliumpermanganat und wiesen die Bildung von Formaldehyd als Dimedon-Kondensationsprodukt nach, da die uns zur Verfügung stehende Menge des Hypaconitins nicht für die Zersetzung mit alkoholischem Kali genügte. Für die Bestimmung der Hydroxylgruppe führten wir die Bestimmung der ganzen Säuregruppe von Acetylhypaconitin aus, und bekamen für diese Verbindung einen dem Triacetyl-benzoylhypaconin entsprechenden Wert. Zum Vergleich wiederholten wir auch mit Acetylmesaconitin dieselbe Bestimmung, und dafür wurde eine dem Tetracetyl-benzoylmesaconin entsprechende Zusammensetzung festgestellt.

So beweisen sich unsere Vorstellung als vollkommen richtig. Und besitzt das Hypaconitin mit Aconitin verglichen, eine *Methylimido-Gruppe statt Äthylimidogruppe und eine Hydroxyl gruppe weniger*.

Obwohl bisher das Acetylderivat von Aconin als Tetraacetylaconin anerkannt ist,²⁾ könnte es vielmehr Pentaacetylderivat sein, da Aconitin die gleiche Zahl von freier Hydroxyl-Gruppe d. h. drei, wie Mesaconitin enthält. Durch die wiederholten genauen Acetylbestimmung entweder nach Freudenberg'scher³⁾ oder nach Kögl-Postowskyscher⁴⁾ Methode, hat sich dieser Gedanke als richtig erwiesen. Von nun an soll man das bisherigen *Tetraacetylaconin in Wirklichkeit als Pentaacetylaconin* verstehen.

Wir haben auch den, durch Erhitzen mit alkoholischem Kali aus Aconin gewonnenen, und von flüchtigen Basen befreiten Rückstand untersucht. Dieser Rückstand wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, und in geeigneter Weise behandelt um ihn in basische, neutrale und saure Bestandteile zu trennen. In den Säuren befindet sich viel, aus Methanol gebildete Ameisensäure. Nach dem Entfernen dieser Säure wurde der Rückstand unter 0.5 mm Druck destilliert, wobei beinahe die Hälfte bis zum 300° herauskam, worunter die zwischen $137-140^\circ$ destillierte Fraktion krystallisierte. Nach Umkrystallisieren schmilzt sie bei 82° . Nach

1) B. **65** (1932) 595.

2) Schulze; Arch. Pharmaz. (1906) 177, B. **57** (1924) 1465.

3) A. **433** (1923) 230.

4) A. **440** (1924) 34.

der Analyse stimmte ihrer Zusammensetzung mit der Molekularformel $C_5H_{10}O_3$ überein. Gesucht in der Literatur, scheint die Eigenschaften der *r*- α -Oxyisovaleriansäure dieser Substanz am nächsten zu stehen. Die bei uns aus Isobutyraldehyd synthetisch dargestellte α -Oxyisovaleriansäure¹⁾ schmilzt bei 85° , zeigte beim Mischen mit der aus Aconin gebildeten Säure keine Schm. P. Erniedrigung. Hier liegt also eine Säure mit der Konstitution von α -Oxyisovaleriansäure vor. Wir konnten hiermit erst in einen kleinen Teil der Struktur vom Molekül des Aconins hineinschauen.

Aus anderen säurigen, basischen und neutralen Bestandteilen vermochten wir, leider bis jetzt, keine leicht identifizierbaren Substanzen zu isolieren.

Diese Resultate sind schon im Sommer 1935 fertig gewesen, und im Oktober gleichen Jahres wurden in der, in Kanazawa gehaltenen wissenschaftlichen Versammlung mitgeteilt und auch schriftlich vorgelegt.²⁾ Obwohl unsere Untersuchung noch im Gang ist, fühlen wir uns verpflichtet davon hier teilweise mitzuteilen, wegen der Erscheinung der Arbeiten von W. A. Jacobs und R. C. Elderfeld³⁾ mit dem Titel "The N-Alkyl Group of Aconine (Aconitine)," und von W. Freudenberg mit dem Titel „Zur Struktur des Aconitins,"⁴⁾ die mit einem Teil unserer Arbeit zusammenstiessen.

Der grösste Teil der Kosten für diese Untersuchung wurde durch die Unterstützung aus der Saito-ho-on-Kwai-Stiftung in Sendai, und durch die aus der kaiserlichen Akademie von Japan bestritten. Für diese Beihilfen möchten wir auch an dieses Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen.

1) Lipp.: A **205**, 28.

2) Es ist im letztem August in japanisch gedruckt erschienen.

3) Journ. Amer. Chem. Soc. **58** (1936) 1059.

4) B. **69** (1936) 1962.