

37. Eiji Ochiai, Toshihiko Okamoto, Tsutomu Sugasawa, Hidewo Tani, und Shin-ichiro Sakai: Aconitum-Alkaloide. IV.¹⁾ Über Hypognavin.

(Aus d. Pharmaz. Institut d. Universität Tokyo*)

Die Wurzelknollen einer Aconitum-Pflanze, die aus der Gebirgsgegend von Heisenjido bei Katsuyama, Prov. Fukui, gesammelt und deren Spezies von Prof. T. Nakai als *Aconitum sanyoense* Nakai var. *typicum* Nakai bestimmt wurden, enthalten ein neues Alkaloid Ignavin, über welches wir vor kurzem mitgeteilt haben.²⁾ Im vorigen Sommer haben wir diese Pflanze in derselben Gegend gesammelt.³⁾ Sie wachsen gruppenweise an einigen Stellen auf beiden Ufern des Talbaches Megami, einem kleinen Arm des Kuzuryu-Flusses. Ihre Wurzelknollen wurden je einzeln gesammelt und auf Alkaloid untersucht. Die bei Akakabe und Mutsushi gesammelten Knollen gaben wirklich ziemliche Mengen von Ignavin, während aus denselben von Kabeshita und Wasadani, die um ca. 100 m. höher liegen, äusser Ignavin noch ein neues Alkaloid isoliert wurden, und zwar in grösserer Menge. Das neue Alkaloid, welches wir als Hypognavin genannt haben, kommt bei der chromatographischen Trennung der Rohbasen auf der Zone, die mehr als Mesaconitin und weniger als Ignavin adsorbiert wird. Diese Hypognavin haltige Pflanze ist etwas grösser, sieht aber fast ähnlich wie die andere aus, ausgenommen nur die Farbe des Stengels, die im Gegensatz zur anderen rötlich ist. Die Bestimmung ihrer Spezies möchten wir noch vorläufig vorbehalten.

Hypognavin bildet Nadeln vom Schmp. 239~241° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: +127.1° (Methanol). Seine Zusammensetzung wurde als $C_{27}H_{31}NO_5$ festgestellt, die also ein Sauerstoffatom weniger als Ignavin besitzt. Sein Hydrochlorid, Hydrobromid, Perchlorat sowie Jodmethylat wurde nicht kristallinisch erhalten. Es enthält weder die Methoxylnoch die N-Methyl-Gruppe, reagiert mit keinem der üblichen Carbonyl-Reagenzien. Bei der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle geht es in ein Dihydroderivat über. Dihydrohypognavin $C_{27}H_{33}NO_5 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ bildet Prismen vom Schmp. 211~214° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: +41.94° (Methanol). Seine verschiedenen Salze liessen sich auch nicht kristallisieren.

Hypognavin enthält eine Benzoyloxy-Gruppe und wird beim Erhitzen mit methanolischer Kali-Lösung in Benzoesäure und in ein Alkamin $C_{20}H_{27}NO_4$ verseift. Hierbei ist zu bemerken, dass das neu entstandene Alkamin keine Wasser-Abspaltung erleidet, wie beim Ignavin der Fall ist. Das Alkamin wurde also als Hypognavinol genannt.

Hypognavinol bildet Nadeln vom Zers. Pkt. 307~308° und mit der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: +67.71°. Es bildet ein prismatisches Hydrochlorid vom Zers. Pkt. 263~265° und ebenso geformtes Jodmethylat vom Zers. Pkt. 309~310°. Das Stickstoffatom im Hypognavinol bzw. im Hypognavin ist also tertiär.

Bei der Behandlung des Hypognavins mit *p*-Brombenzoylchlorid in Pyridin-Lösung wurde ein hexagonales, blättriges Kristall vom Schmp. 161~167° erhalten, dessen Analysenzahlen mit denen des Di-*p*-brombenzoylderivats übereinstimmen. Hypognavin besitzt also zwei acylbare Hydroxyl-Gruppen. Hierbei ist auch zu bemerken, dass Hypognavin bei der Acylierung keine Wasser-Abspaltung erleidet, wie beim Ignavin der Fall ist.

Um die obigen Daten zu kontrollieren und die weiteren Kenntnisse über die Konstitution zu bekommen, wurde das IR.-Absorptionsspektrum des Hypognavinols in Nujol-Suspension aufgenommen, welches in der Fig. 1 mit demselben von Anhydroignavinol¹⁾ vergleichend

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo (落合英二, 岡本敏彦, 菅沢 勉, 谷 英郎, 坂井進一郎).

1) III. Mitteilung: Diese Zeitschr., 1, 60 (1953).

2) J. Pharm. Soc. Japan, 72, 86 (1952).

3) Die Sammlung der Pflanze wurde unter freundlicher Führung und Unterstützung von Herrn Dr. J. Matsumura erzielt, wofür wir zu besonderem Dank verpflichtet sind.

dargestellt wurde. Die beiden Kurven besitzen grosse Ähnlichkeit, deren mutmasslichen, charakteristischen Gruppenfrequenzen in der Tabelle I vergleichend zusammengestellt wurden⁴⁾.

	Charakteristische Gruppenfrequenz (μ)						
	OH		C=C	\equiv C-OH	>CH-OH	-CH ₂ OH	>C=CH ₂
Hypognavinol	2.83	3.20	6.00	8.45	9.04	9.67	11.17
Anhydroignavinol	3.10	3.23	6.08	8.45	9.12	9.68	11.22

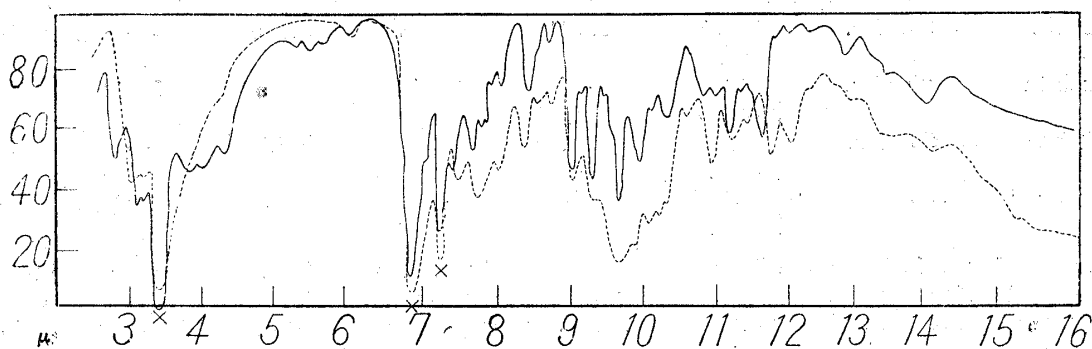


Fig. 1

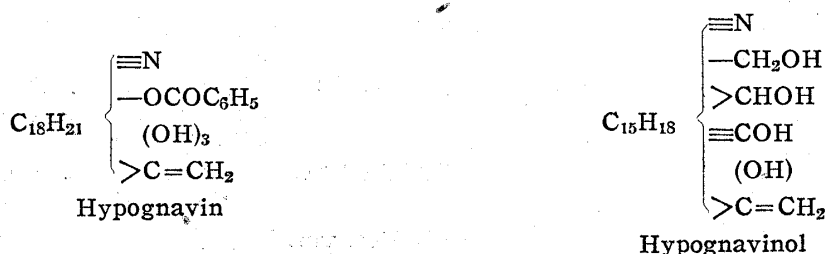
— Hypognavinol

..... Anhydroignavinol

× Nujol

Hypognavinol besitzt also, ganz ähnlich wie Anhydroignavinol, eine Vinyl-Gruppe vom Typus >C=CH₂ und drei Hydroxyl-Gruppen, die zwar primär, sekundär sowie tertiär sind.

Diese Tatsache zusammenfassend, haben wir für Hypognavin und Hypognavinol die folgenden Teilformeln aufgestellt.



Das Vorkommen des Hypognavins wurde bei der Fortsetzung der Untersuchung auch in einer anderen Aconitum-Pflanze nachgewiesen. Diese Pflanze wächst in der Umgebung von Jofuku-Ji (ca. 1000 m. über dem Meeresspiegel), eines buddhistischen Tempels am Abhang des Gebirges Kajigamori, Prov. Kochi, deren Spezies noch unsicher sind. Wenigstens ist es sicher, dass sie im Vergleich mit denen aus Kabeshita bzw. Wasadani anders aussieht. Eine kleine Menge ihrer Wurzelknollen wurde im vorigen Sommer gesammelt und ganz analoger Weise untersucht. Als kristallinisches Alkaloid wurden davon Hypaconitin, Mesaconitin und Hypognavin im Verhältnis von ca. 2:5:5 isoliert. Ausserdem enthalten sie noch eine ziemliche Menge amorpher Base, doch wurde Ignavin aber nicht gefunden. Die Identität des Hypognavins beider Stämme wurde nicht nur aus dem Vergleich der Analysenzahlen, des Schmelzpunktes sowie der optischen Drehung, sondern auch papierchromatographisch festgestellt.

Diese Arbeit wurde durch die Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften durchgeführt, und die Mikroanalysen in unserer mikroanalytischen Abteilung ausgeführt, wozu wir zu Dank verpflichtet sind.

4) Für die Aufnahme und Interpretierung des IR.-Absorptionsspektrums danken wir Herrn Dr. K. Kuratani des Wissenschaftlichen Technologischen Institutes der Universität Tokyo.

Beschreibung der Versuche

Ausziehung und Trennung der Rohbase—Die Ausziehung der Rohbase und die Trennung derselben wurden ganz analoger Weise durchgeführt, wie es in der I. Mitteilung beschrieben wurde²⁾. Das Resumé der Extraktion und der chromatographischen Trennung der Rohbase ist in der Tabelle II angezeigt.

TABELLE II

frische Wurzelknollen		gesamte Rohbase g.	Kristallinisches Alkaloid				
aus			Hypaco- niti n g.	Aconi- tin g.	Mesaco- niti n g.	Hypo- gnavi n g.	Ignavi n g.
Mutsushi	35.9 kg.	45.87 (0.13%)	0.184	0.502	3.116	—	3.50
Kabeshita	29 kg.	23.78 (0.08%)	—	0.24	0.68	1.60	0.60
Akakabe	28 kg.	28.9 (0.103%)	0.44	1.24	5.76	—	3.90
Kajigamori	866 g.	1.015 (0.117%)	0.040	—	0.098	0.096	—

Der aus der salzsäurigen Lösung der Rohbase mittels konz. Ammoniakwasser gefällte Teil wurde in Chloroform gelöst, durch eine Alumina-Säule geflossen und mit konz. Ammoniakwasser gesättigtem Chloroform analoger Weise entwickelt. Der Hypognavin haltige Teil kommt dabei in den nachher ausfließenden Fraktionen, während Ignavin erst beim fortgesetzten Entwickeln mit Chloroform-Methanol (100:16) ausfließt. Die Hypognavin enthaltenden Fraktionen wurden zusammen analoger Weise nochmals chromatographisch gereinigt. Hypognavin reichert sich dabei in den Fraktionen an, die nach dem Entwickeln mit konz. Ammoniakwasser gesättigtem Chloroform-Methanol (100:4) eluierbar sind. Durch Wiederholung dieser Prozesse und beim wiederholten Umkristallisieren aus Aceton wurde Hypognavin als Nadeln von Schmp. 239~241° erhalten.

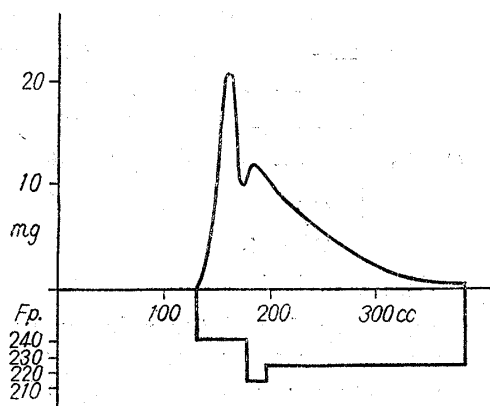


Fig. 2

Die Flusslösung wurde ganz analoger Weise wie bei der I. Mitteilung aufgearbeitet und graphisch zusammengestellt (Siehe Fig. 2).

Dihydrohypognavin—200 mg. Hypognavin wurden in 10 ccm. Methanol gelöst, mit Pd-Kohle (aus 0.4 g. Kohle und 20 ccm. 1%iger PdCl₂-Lösung bereitet) versetzt und unter Wasserstoff durchgeschüttelt. Nach ca. 2 Stunden ist die Reduktion beendet. Die H₂-Aufnahme betrug bei 14° 11.1 ccm. (Ber. für 1 mol H₂: 10.5 ccm. bei 14°). Die vom Katalysator befreite Lösung gab beim Abdampfen des Lösungsmittels 175 mg. Rückstand, der aus Aceton umgelöst wurde. Prismen vom Schmp. 211~214°.

Drehung: 12.455 mg. Substanz wurden in Methanol zu 2 ccm. gelöst. $l=1$ dm., $\alpha=+0.268$, $[\alpha]_D^{25}=+41.94^\circ$. C₂₇H₃₃NO₅·3½H₂O—Ber.: C, 63.01; H, 7.83. Gef.: C, 63.35; H, 7.08.

Di-p-brombenzoylhypognavin—80 mg. Hypognavin wurden in 3 ccm. Pyridin gelöst, 0.220 g. p-Brombenzoylchlorid (ca. 5.5 mol.) versetzt, unter Erwärmen auf dem Wasserbade klar gelöst, 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniakwasser alkalisch gemacht und 1 Stunde stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde nun mit Methanolhaltigem Chloroform ausgezogen, die Chloroform-Lösung im Vakuum abgedampft, nochmals in

Drehung: 0.0612 g. Substanz wurden mit Methanol zu 5.2 ccm. gelöst. $l=1$ dm., $\alpha=+1.50^\circ$, $[\alpha]_D^{25}=+127.1^\circ$

C₂₇H₃₁NO₅—Ber.: C, 72.14; H, 6.95; N, 3.12; Mol. Gew. 449.

Gef.: C, 72.18, 71.92; H, 7.01, 6.94; N, 3.48, 3.85; Mol. Gew. 410 (nach Rast), 451.5 (nach spektroskopisch).¹⁾

C₂₅H₂₅O₄(OCH₃)(NCH₃)—Ber.: OCH₃, 6.90; NCH₃, 3.34. Gef.: OCH₃, 0.106; NCH₃, 0.604.

Verhalten von Hypognavin und Ignavin bei der chromatographischen Trennung—Je 100 mg. Ignavin und Hypognavin wurden in mit konz. Ammoniakwasser gesättigtem Chloroform gelöst, die Lösung durch eine Alumina-Säule aus ca. 150 ccm. Alumina geschickt, gefüllt in einem Glasrohr vom 1.1 cm. Durchmesser, geflossen und mit Chloroform-Methanol (100:3) nachgespült.

Chloroform gelöst und mittels Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Hexagonale Blättern, Schmp. 161~167°. Die Ausbeute betrug 44 mg.

$C_{27}H_{29}O_5N(COC_6H_4Br)_2$ —Ber.: C, 60.38; H, 4.57; Br, 19.60. Gef.: C, 59.50; H, 4.40; Br, 19.19.

Verseifen von Hypognavin (Hypognavinol)—100 mg. Hypognavin wurden in einer Lösung aus 0.09 g. Kaliumhydroxyd, 2 Tropfen Wasser und 2 ccm. Methanol gelöst und 30 Minuten lang auf dem Wasserbade unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde nun vom Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit ca. 1 ccm. Wasser behandelt, wobei sich Krystalle ausschieden, welche beim Umkristallisieren aus Methanol Prismen vom Zers. Pkt. 307~308° bildeten. Die Ausbeute: 60 mg. Sie sublimieren sich unter 0.02 mm. Druck bei 280~290° (Badtemperatur).

Drehung: 0.0288 g. Substanz wurden in Methanol zu 5 ccm. gelöst. $l=1$ dm., $\alpha=+0.39^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: +67.71°.

$C_{20}H_{27}NO_4$ —Ber.: C, 69.54; H, 7.88; N, 4.05. Gef.: C, 69.47, 69.23, 69.47; H, 7.74, 7.76, 7.81; N, 4.36, 4.36.

Hypognavinoljodmethylat: Prismen aus Methanol. Zers. Pkt. 309~310°.

$C_{20}H_{27}NO_4 \cdot CH_3J$ —Ber.: C, 51.75; H, 6.20; N, 2.87. Gef.: C, 51.42; H, 6.25.

Hypognavinolchlorhydrat: Prismen aus Äther-Alkohol. Zers. Pkt. 263~265°.

Die Mutterlauge von Hypognavinol wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert und die hierbei ausgeschiedenen Kristalle aus Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 118~120°. Die Ausbeute: 20 mg. Eine Mischprobe mit Benzoesäure schmolz bei 118~120°. Ihr Absorptionsspektrum stimmte auch mit demselben von Benzoesäure ganz überein.

Papierchromatographie des Hypognavins—Die Versuche wurden in 0.2%iger wässriger Weinsäure-Lösung ausgeführt, die vorher mit Aether gesättigt wurde. Die folgenden Rf Werte wurden erhalten.

Hypognavin	Rf
aus Kabeshita	0.45
aus Kajigamori	0.45

Zusammenfassung

Aus den Wurzelknollen einer Aconitum-Pflanze, die bei Wasadani und Kabeshita im Megami-Tal, Heisenji-Dorf bei Katsuyama, Prov. Fukui, gesammelt wurden, wurde ein neues Alkaloid Hypognavin, $C_{27}H_{31}NO_5$, vom Schmp. 239~241° isoliert. Hypognavin ist eine tertiäre Base mit 2 acylbaren Hydroxyl-Gruppen und einer Benzoyloxygruppe. Beim Verseifen geht es in ein Alkamin Hypognavinol $C_{20}H_{27}NO_4$ über, unter Abspaltung von Benzoesäure. Das IR.-Absorptionsspektrum des Hypognavinols wurde aufgenommen. Die Teilformel des Hypognavins sowie die des Hypognavinols wurde aufgestellt. Hypognavin wurde auch aus den Wurzelknollen einer Aconitum-Pflanze isoliert, die bei Jofuku-Ji im Kajigamori-Gebirge, Prov. Kochi, gesammelt wurden.

(Eingegangen am 17. April, 1953)