

PHARMACEUTICAL BULLETIN

Vol. 5 No. 1

February 1957

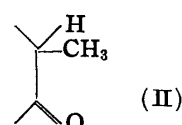
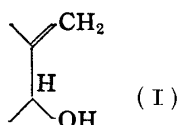
U. D. C. 547.94 : 582.675.1

1. Shin-ichiro Sakai : Aconitum-Alkaloide. XVIII.¹⁾ Über Hypognavin. (3).²⁾

(Pharmazeutisches Institut d. Mediz. Fakultät, Universität Tokyo*)

Durch eine Reihe von Versuchen über die Alkaloide der einheimischen Aconitum-Pflanzen ist es fast sicher geworden¹⁾, dass Hypognavin ein eigentümlicher Bestandteil von *Aconitum sanyoense* NAKAI³⁾ ist. Für seine Konstitution wurde schon die Teilformel $C_{18}H_{21}(\equiv N)(OCOC_6H_5)(OH)_3(>C=CH_2)$ aufgestellt.⁴⁾ Ferner wurde gezeigt, dass Hypognavinol, der Alkamin-Teil des Hypognavins, bei der Selen-Dehydrierung 1,8-Dimethylphenanthren und dasselbe Alkylphenanthren vom Schmp. 89~90.5° gibt,²⁾ welches bei analoger Dehydrierung des Anhydroignavinols schon erhalten wurde.⁵⁾

Das Vorliegen einer Vinylgruppe vom Typus $>C=CH_2$ im Hypognavin, welches aus der Entstehung eines Dihydroderivates bei der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle und aus dem Band bei 11.17 μ im IR-Spektrum des Hypognavinols angenommen wurde, wurde nun von neuem durch Bestimmung der Doppelbindung nach Tsuda und Sakamoto⁶⁾ und der Vinylgruppe nach Karrer und Kebrle⁷⁾ sicher gestellt. Inzwischen wurde bei der Untersuchung über die Shimoburobase-I gefunden, dass die Base ein Skelett der Allylalkoholgruppe (I) enthält und sich bei der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle in Methanol-Lösung in eine isomere Ketobase (II) umlagert.⁸⁾



Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen habe ich nun die analoge katalytische Reduktion des Hypognavinols mit Pd-Kohle probiert. Hierbei wurden nur 2/5 der berechneten Wasserstoff-Menge aufgenommen. Das Reaktionsprodukt war schwer zu reinigen und konnte man daraus durch Reinigen als Bromhydrat ein prismatisches Bromhydrat vom Zers. Pkt. 346°(gegen ca. 300° beginnt es gelblich zu färben) und mit der Drehung $[\alpha]_D^{25} +19.5^\circ$ (EtOH) in kleiner Menge isolieren. Seine Analysenzahlen stimmen mit dem Bromhydrat des Ausgangsmaterials $C_{20}H_{27}O_4N \cdot HBr$ beinahe überein. Sein UV-Spektrum (λ_{max}^{EtOH} 284~288 $m\mu$ (ϵ 47) und λ_{min}^{EtOH} 260~264 $m\mu$) weist jedoch auf die Neubildung einer Carbonylgruppe hin, welche durch Vergleich seines IR-Spektrums mit demselben des Hypognavinolfbromhydrates weiter bestätigt wurde (Fig. 1, 1 und 2). Im ersteren tritt ein

* Hongo, Tokyo (坂井進一郎).

- 1) XVII. Mitteil. : Ochiai *et al.* : J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 1436(1956).
- 2) XIV. Mitteil. (2) : S. Sakai : *Ibid.*, **76**, 1054(1956).
- 3) T. Nakai : Bull. National Science Museum (Tokyo), **32**, 49(1953); Botan. Mag. Tokyo, **49**, 503(1935).
- 4) E. Ochiai, *et al.* : dieses Bulletin, **1**, 152(1953).
- 5) E. Ochiai, *et al.* : *Ibid.*, **2**, 388(1954).
- 6) K. Tsuda, S. Sakamoto : J. Pharm. Soc. Japan, **57**, 1037(1937).
- 7) P. Karrer, J. Kebrle : Helv. Chim. Acta, **35**, 862(1952).
- 8) T. Sugawara : dieses Bulletin, **4**, 6(1956).

starkes Carbonyl-Band bei 5.89μ ein, unter gleichzeitigem Verschwinden des Vinylbandes bei 11.22μ im letzteren. Diese Daten stimmen mit der Annahme gut überein, dass Hypognavinol eine Atomgruppierung des Allylalkohols wie bei der Shimoburobase-I enthält und dass eine analoge Umlagerung dieser Gruppe stattgefunden hat.

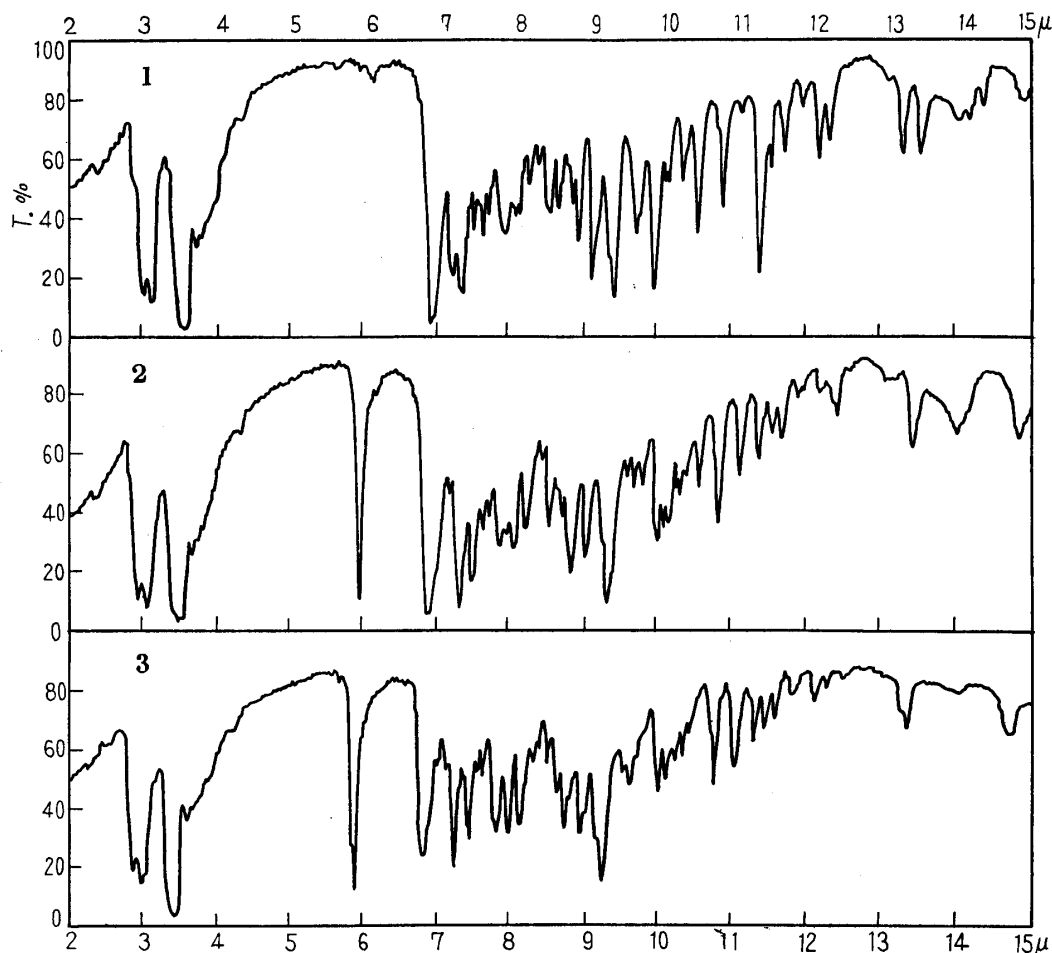


Fig. 1. Infrarot Absorptionsspektren (Nujol)

1. Hypognavinol-Bromhydrat
2. Umlagerungs Produkt des Hypognavinols (Bromhydrat)
3. Dihydrohypognavinolon-Bromhydrat

Hiermit ist es dringend nötig geworden, die katalytische Reduktion des Hypognavins mit Pd-Kohle vorsichtig nachzuprüfen, weil in der frühern Mitteilung⁴⁾ nur die Entstehung eines Dihydroderivates vom Schmp. $211 \sim 214^\circ$ und mit der Drehung $[\alpha]_D^{25} +41.91^\circ$ (MeOH) beschrieben wurde. Es wurde nun wirklich gezeigt, dass das Reduktionsprodukt nicht einheitlich ist. Durch wiederholte chromatographische Reinigung und Umkristallisieren wurden davon 3 kristallinische Produkte A, B und C isoliert, deren Eigen-

TABELLE I.

Base	A	B	C
	Blättchen $C_{27}H_{33}O_5N$	Prismen $C_{27}H_{31}O_5N$	Prismen $C_{27}H_{33}O_5N$
Schmp. ($^\circ C$)	235~237	296~298 (Zers.)	252~254
$[\alpha]_D^{25}$	+115.8° (MeOH)	+92.6° (EtOH)	+75.9° (MeOH)
Hydrolysat	a	b (HBr-Salz)	c
	Prismen $C_{20}H_{29}O_4N \cdot \frac{1}{2} H_2O$	Prismen $C_{20}H_{27}O_4N \cdot HBr$	Prismen $C_{20}H_{29}O_4N$
Schmp. bzw. Zers. Pkt.	Schmp. 302° (zers.) (aufgetaut bei ca. 288°)	Zers. Pkt. 348°	Schmp. $270 \sim 273^\circ$ (aufgetaut bei ca. 265°)

schaften in der Tabelle I zusammengestellt sind. Gleichzeitig werden in der Tabelle die Eigenschaften der entsprechenden Hydrolysaten a, b und c gezeigt.

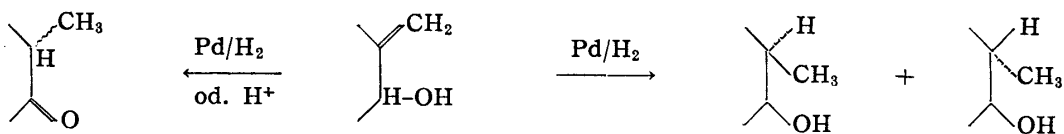
Zur Aufklärung der konstitutionellen Beziehung zwischen diesen Verbindungen wurden ihre IR-Spektren verglichen. Bei allen ist das Vinyl-Band bei 11.13μ verschwunden. Sehr merkwürdig ist, dass in a und c kein Band im Gebiet zwischen 5 und 6μ vorhanden ist, während bei b zwei Bänder bei 5.84 (Schulter) und 5.88μ (stark) bemerkbar sind. Dementsprechend sind in B zwei Bänder bei 5.87 und 5.92μ vorhanden, während bei C nur ein CO-Band der Estergruppe bei 5.82μ bemerkbar ist. A weist in Nujol-Suspension zwei Bänder bei 5.80 und 5.84μ auf, sind jedoch die beiden in Chloroform-Lösung in ein Band bei 5.83μ vereinigt (Tabelle II).⁹⁾

TABELLE II. Infrarot Bänder zwischen $5\sim 6 \mu$ (Nujol-Suspension)

A	B	C
5.80, 5.84 μ (5.83 μ)*	5.87, 5.92 μ	5.82 μ (5.83 μ)*
a	b	c
nichts	5.84(Schulter), 5.88(stark) μ	nichts

* in Chloroform-Lösung aufgenommen

Die Base B bzw. b stellt also die Ketobase vor, die durch Umlagerung der Allylalkoholgruppe im Hypognavin bzw. Hypognavinol entstanden ist. Die Base A und C sind die Dihydroderivate, die nur durch Sättigen der Vinylgruppe im Hypognavin entstanden sind. Die neu gebildete Methylgruppe sollte dann je nach ihrer Konfiguration zwei stereoisomere gesättigte Basen bilden. Zur Unterscheidung der isomeren Basen habe ich A als Dihydrohypognavin und C als Allodihydrohypognavin genannt.¹⁰⁾ Ferner wurde noch gezeigt, dass die Ketobase B trotz schlechter Ausbeute aus Hypognavin ableitbar ist, wenn man dasselbe mit 10%iger Schwefelsäure-Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. So möchte ich die Base B bzw. b als Dihydrohypognavinon bzw. Dihydrohypognavinolon bezeichnen. Andererseits konnte durch den Vergleich der IR-Spektren festgestellt werden, dass das Bromhydrat der Ketobase, die bei der katalytischen Reduktion des Hypognavinols mit Pd-Kohle erhalten wurde mit Dihydrohypognavinolon-Bromhydrat nicht identisch ist, obwohl die beiden einen sehr nahen Zersetzungspunkt zeigen¹¹⁾ (Fig. 1, 3). Ob dieser Unterschied auch auf die verschiedene Konfiguration der neu entstandenen Methylgruppen zurückzuführen ist, möchte ich vorläufig vorbehalten.



Diese Arbeit wurde unter der gütigen Leitung von Herrn Prof. E. Ochiai und von Herrn Prof. T. Okamoto durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet fühle.

Experimental

Hypognavinol—Bromhydrat: Prismen aus MeOH-Aceton, Zers. Pkt. 306° . $C_{20}H_{27}O_4N \cdot HBr$ —Ber.: C, 56.3; H, 6.4. Gef.: C, 56.61; H, 6.31.

Chlorhydrat: Prismen aus MeOH-Aceton, Zers. Pkt. 310° (die frühere Angabe vom Zers. Pkt. $263\sim 265^\circ$ ist zu korrigieren). $C_{20}H_{27}O_4N \cdot HCl$ —Ber.: C, 62.9; H, 7.4. Gef.: C, 62.73; H, 7.05.

Bestimmung der Doppelbindung nach Tsuda und Sakamoto.⁹⁾ Gefässkonstante des Manometers:

- 9) Für die Aufnahme und die Diskussion der IR-Spektren danke ich Herrn Hideyo Shindo der Sankyo A. G., Tokyo, verbindlichst.
- 10) Der Verdacht auf eine Polymorphie zwischen A und C bzw. A und Hypognavin wurde durch den Vergleich ihrer IR-Spektren in Chloroform-Lösung beseitigt.
- 11) Die Reinheit beider Bromhydrate wurde auch UV-spektrographisch bestätigt. Beides zeigt keine Absorption im Gebiet von $230\sim 231 m\mu$, die für eine Benzoyloxygruppe sehr empfindlich ist.

0.249. Lösungsmittel: 4 ccm Eisessig. Katalysator: PtO₂.

Subst. mg	Niveau-Unterschied ccm	Gef. Doppelbindung für C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N
22.59	5.8 (31.8°, 2 Std.)	0.98
27.31	7.10(31.8°, 2.5 Std.)	1.00

Bestimmung der Vinylgruppe im Hypognavin nach Karrer u. Kehrle.⁷⁾

Subst. mg	O ₃ (ca. 2.0%) eingeleitet Minuten	E bei 594 m μ	CH ₂ O für 1 × >C=CH ₂		Gef. (%) >C=CH ₂
			Ber.	Gef.	
4.906	5	0.321	327	302	92
3.868	20	0.420	268	365	136
Blind	10	0.000	0	0	0

Katalytische Reduktion des Hypognavinols mittels Pd-Kohle—130 mg Probe wurden mit Pd-Kohle aus 150 mg Kohle und 2 ccm 1%iger PdCl₂-Lösung (bereitet) in MeOH-Lösung katalytisch reduziert. H₂-Aufnahme: 3 ccm bei 17° nach 30 Minuten (Ber. für 1 mol H₂: 6.84 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung und die Waschlösung wurden zusammen abgedampft, der Rückstand (120 mg) in wenigem Aceton gelöst und mit HBr angesäuert. Das hierbei ausgeschiedene kristallinische Bromhydrat gab nach dreimaligem Umkristallisieren aus MeOH 28 mg Prismen vom Zers. Pkt. 346° (gegen 300° beginnen sich zu färben). C₂₀H₂₇O₄N·HBr—Ber.: C, 56.3; H, 6.4. Gef.: C, 56.82; H, 6.98. Drehung: 12.3 mg/1.5 ccm EtOH, *l*=1 dm, α +0.16°, [α]_D²⁵ +19.5°.

Katalytische Reduktion des Hypognavins mittels Pd-Kohle—300 mg Probe wurden mit Pd-Kohle (aus 600 mg Kohle und 30 ccm 1%iger PdCl₂-Lösung (bereitet) in MeOH-Lösung katalytisch reduziert. H₂-Aufnahme: ca. 15 ccm bei 17° nach 90 Minuten (Ber. für 1 mol H₂: 15.9 ccm bei 17°). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit der Waschlösung zusammen abgedampft und der Rückstand (274 mg) aus Aceton umgelöst. Hierbei schied sich 51 mg Kristalle vom Zers. Pkt. 274~286° aus, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus MeOH 20 mg Prismen (Kristall B) vom Zers. Pkt. 296~298° gaben. Die gesamte Mutterlauge wurde zusammen abgedampft und der Rückstand (232 mg) nach in der Tabelle III gezeichneter Weise chromatographisch gereinigt.

TABELLE III.

Frkt.	Entwickelt mit	mg	Bemerkungen
Chromatograph A. Probe: 232 mg, Al ₂ O ₃ * 20 ccm			
1	1% MeOH-CHCl ₃	21	Zp. 292~298°
2	"	137	Zp. ca. 260° nach einmaligem Schmelzen bei 225°
3	"	53	Schmp. 252~254°
4	3~100% MeOH-CHCl ₃	11	amorph
Chromat. B. Probe: Frkt. 2 in Chromat. A, 137 mg; Al ₂ O ₃ * 20 ccm			
1	0.5% MeOH-CHCl ₃	1	Zp. 290~293°
2	"	54	Zp. 260~285° Kr. 8 mg, aus Mutterlauge 46 mg
3	"	35	Zp. 280~290° 4 mg, aus Mutterlauge: 31 mg
4	"	32	Zp. ca. 260° nach einmaligem Schmelzen bei 220°
5	MeOH	6	amorph
Chromat. C. Probe: Frakt. 2 (aus Mutterlauge) in Chromat. B, Al ₂ O ₃ * 15 ccm			
1	CHCl ₃	0	
2	1% MeOH-CHCl ₃	16	Zp. 275~280°
3	"	30	Schmp. 225~230°
Chromat. D. Probe: Frakt. 3 (aus Mutterlauge) u. 4 in Chromat. B und Frakt. 3 in Chromat. C, 93 mg, Al ₂ O ₃ 20 ccm			
1	CHCl ₃	1	amorph
2	1% MeOH-CHCl ₃	42	Schmp. 230~233°
3	"	43	Zp. 265~275° (gegen 230° auftaut)
4	MeOH	4	amorph
Chromat. E. Probe: Frakt. 2 in Chromat. D, 42 mg, Al ₂ O ₃ 20 ccm			
1	0.5% MeOH-CHCl ₃	28	Schmp. 229~233°
2	3% MeOH-CHCl ₃	5	amorph

* Das in Chromat. A~C angewandte Aluminiumoxyd wurde vorher mit 10%iger HCl 30 Minuten gekocht, mit Wasser gewaschen und 5 Stundenlang bei 150° getrocknet.

Die Frakt. 1 in Chromat. A und Frakt. 1 in Chromat. B wurden zusammen aus MeOH umkristallisiert und 8 mg Prismen (Kristall B) vom Zers. Pkt. 296~298° erhalten. Die Frakt. 1 in Chromat.

E gab beim Umkristallisieren aus Aceton 8 mg Blättchen (Kristall A) vom Schmp. 235~237° (gegen 229° Auftauen). Die Frakt. 3 in Chromat. A gab beim Umkristallisieren aus Aceton 21 mg Prismen (Kristall C) vom Schmp. 253~254° (gegen 249° Auftauen).

Kristall A—Schmp. 235~237°. Drehung: 17.857 mg/1.5 ccm MeOH, $l=1$ dm, $\alpha=+1.38^\circ$. $[\alpha]_D^{25} +115.8^\circ$. $C_{27}H_{33}O_5N$ —Ber.: C, 71.8; H, 7.4. Gef.: C, 71.67; H, 7.45.

Hydrolyse: Eine Lösung von 17.8 mg Probe und 10 mg KOH in MeOH wurde 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Die Reaktionslösung wurde abgedampft, mit wasserfreiem EtOH ausgezogen und der Auszug (12 mg) zweimal aus MeOH-Aceton umkristallisiert. Prismen vom Schmp. 302° (gegen 288° Auftauen). Die Ausbeute: 3 mg. $C_{20}H_{29}O_4N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ —Ber.: C, 67.4; H, 8.5. Gef.: C, 66.78; H, 8.18.

Kristall B—Zers. Pkt. 296~298°. Drehung: 28.08 mg/5 ccm EtOH, $l=1$ dm, $\alpha=+0.52^\circ$. $[\alpha]_D^{25} +92.6^\circ$. $C_{27}H_{31}O_5N$ —Ber.: C, 72.1; H, 6.9. Gef.: C, 71.93; H, 7.16.

Hydrolyse: 28 mg Probe wurden analogerweise wie beim Kristall A verseift. Die Reaktionslösung wurde nach dem Abdampfen mit 2 Tropfen Wasser behandelt, die unlöslich bleibenden Kristalle abgesaugt und aus MeOH-Aceton umkristallisiert. Prismen vom Zers. Pkt. 298~300°. Die sämtlichen Kristalle wurden in das Bromhydrat übergeführt und zweimal aus MeOH-Aceton umkristallisiert. 9 mg Prismen vom Zers. Pkt. 348°. $C_{20}H_{27}O_4N \cdot HBr$ —Ber.: C, 56.3; H, 6.4. Gef.: C, 55.97; H, 6.79.

Kristall C—Schmp. 252~254°. Drehung: 32 mg/1.5 ccm MeOH, $l=1$ dm, $\alpha=+1.62^\circ$. $[\alpha]_D^{25} +75.94^\circ$. $C_{27}H_{33}O_5N$ —Ber.: C, 71.8; H, 7.4. Gef.: C, 71.97; H, 7.65.

Hydrolyse: 32 mg Probe wurden analogerweise mit 10 mg KOH in MeOH-Lösung verseift und wie beim Kristall A aufgearbeitet. Prismen aus Aceton, Schmp. 270~273° (gegen 265° Auftauen). Die Ausbeute: 8 mg. $C_{20}H_{29}O_4N$ —Ber.: C, 69.1; H, 8.4. Gef.: C, 69.14; H, 8.50.

Umlagerung des Hypognavins bei Erhitzen in verd. Schwefelsäure—147 mg Hypognavin wurden mit 2 ccm 10%iger H_2SO_4 1 Stunde lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit Äther ausgezogen. Aus der ätherischen Lösung wurde eine sehr kleine Menge von Benzoesäure (Schmp. 119°) isoliert. Die wässrige Lösung wurde unter Zusatz von Eis ammoniakalisch gemacht und mit $CHCl_3$ ausgezogen. Der $CHCl_3$ -Auszug betrug 113 mg. Der letztere wurde in $CHCl_3$ gelöst, durch eine Alumina-Säule (20 ccm) filtriert und mit 1~5%igen methanolischen $CHCl_3$ -Lösungen entwickelt.

Frakt. 1 (mit 1%iger MeOH- $CHCl_3$ entwickelt): Zp. 291~298°, 12 mg.

Frakt. 2 (mit 1~3%iger MeOH- $CHCl_3$ entwickelt): Zp. 265~270°, 23 mg.

Frakt. 3 (mit 3~5%iger MeOH- $CHCl_3$ entwickelt): Zp. 265~270°, 65 mg.

Frakt. 4 (mit MeOH entwickelt): amorph.

Die Fraktion 1 gab nach zweimaligem Umkristallisieren aus MeOH 6 mg Prismen vom Zers. Pkt. 298°. Ihr IR-Spektrum (Nujol-Suspension) stimmt mit demselben des Kristalls B gut überein. Die beiden Präparate, zeigten bei einer Mischprobe keine Depression des Zers. Pkt. und des Auftaupunktes.

Zusammenfassung

Hypognavin enthält eine Atomgruppierung eines β -vinyl-sec-alkohols, welcher bei der katalytischen Reduktion mit Pd-Kohle zum Teil sich in eine isomere Methylketobase umlagert und zum Teil in zwei stereoisomere α -Methylcarbinolbasen hydriert wird. Dieselbe Methylketobase entsteht auch in kleiner Menge, wenn man Hypognavin in 10%iger Schwefelsäure erhitzt.

(Eingegangen am 2. October, 1956)