

**298. Riko Majima und Shinichi Morio: Über das sog. Jesaconitin.
(III. Mitteilung über Aconitum-Alkaloide.)**

(Eingegangen am 10. Juli 1924.)

Die in der ersten Abhandlung beschriebenen Japaconitine wurden sämtlich aus den im Süden vom Fukushima-ken¹⁾ wachsenden Aconitum-Arten isoliert. Wir gingen nunmehr dazu über, auch eine im Akita-ken, einer nördlicher als Fukushima-ken gelegenen Gegend, wachsende Aconitum-Art zu untersuchen. Als Hauptprodukt konnten wir aus dieser ein aus Äther nicht krystallisierbares, neues Aconitin gewinnen, dessen HBr-Salz zwar nicht krystallisiert, das sich aber als Perchlorat leicht aus Alkohol umkrystallisieren läßt. Die so gereinigte Base hat die Zusammensetzung $C_{35}H_{49}NO_{12}$ und gibt bei der Hydrolyse je 1 Mol. Essigsäure, Anissäure und Aconin; sie ist hierdurch als ein Acetyl-anisoyl-aconin erkannt. Daneben wurde aber, obwohl in untergeordneter Menge, noch eine Base von der Zusammensetzung $C_{34}H_{47}NO_{11}$ isoliert. Diese letztere Verbindung ist ein Isomeres des Japaconitins; sie krystallisiert aus Äther und gibt ein aus Wasser leicht krystallisierbares HBr-Salz. Wegen ihrer geringeren Menge schied sich diese Base beim Behandeln des rohen Alkaloids nicht als freie Base, wohl aber nach langem Stehenlassen der konz. Lösung als HBr-Salz aus. Bei der Hydrolyse gab diese Substanz je 1 Mol. Essigsäure, Benzoesäure und Aconin. Sie wurde Japaconitin-A₂ genannt. Wir haben unser Rohmaterial durch fraktionierte Fällung eingehend untersucht, konnten in ihm aber keine andere leicht charakterisierbare Verbindung auffinden.

Infolge dieser Entdeckung kam uns der Gedanke, daß das früher von Makoshi untersuchte sog. Jesaconitin aus Hokkaido²⁾ — einer im Norden von Japan liegenden Insel — vielleicht ebenfalls aus einem Gemisch derselben beiden Arten von Basen bestehen dürfte. Wir sammelten daher genau dieselben Arten von Aconitum-Wurzeln aus der gleichen Gegend von Hokkaido, aus der vor mehreren Jahren Makoshi sein Material hatte kommen lassen³⁾. Bei diesen Versuchen bestätigte sich unsere Vermutung vollkommen, nur daß im Hokkaido-Stoff der Gehalt an Japaconitin-A₂ den im Akita-Stoff übertrifft. Deshalb krystallisiert schon beim Einengen der ätherischen Lösung von rohem Alkaloid Japaconitin-A₂ aus. Makoshi hat diese Erscheinung nicht beobachtet; dies rührt jedoch wohl nur daher, daß Makoshi sein aus Japan bezogenes und unterwegs vielleicht etwas verändertes Material erst in Deutschland untersucht hat. Da sein Alkaloid aus Hokkaido-Wurzeln weder als Base selbst, noch in Form von Salzen krystallisierte, hydrolysierte er sofort das amorphe Alkaloid und isolierte daraus Benzoesäure, Anissäure und Aconin⁴⁾. Er konnte dabei merkwürdigerweise keine Essigsäure nachweisen. Deshalb glaubte er, sein amorphes Alkaloid sei Benzoyl-anisoyl-aconin und gab ihm den Namen Jesaconitin. Nach unserer Erfahrung halten wir seinen Schluß für unrichtig und glauben, er sei zu seiner irrigen Folgerung vielleicht durch die an bereits etwas verdorbenem Material gemachten und

¹⁾ Der Name einer im Norden von Tokyo gelegenen Präfektur.

²⁾ Ar. 247, 251 [1909].

³⁾ Hr. Prof. Miyabe, der Hrn. Makoshi bei der Sammlung angeleitet hatte, half auch uns, dasselbe Material zu erlangen, wofür wir ihm auch an dieser Stelle unsern herzlichsten Dank aussprechen möchten.

⁴⁾ loc. cit.

deshalb unvollkommenen Beobachtungen gekommen. Zweifellos hat er ein noch etwas unreines Gemisch von Japaconitin-A₂ und Acetyl-anisoyl-aconin unter den Händen gehabt. Wir werden nunmehr den Namen „Jesaconitin“ dem neuentdeckten Acetyl-anisoyl-aconin geben. In diesem Zusammenhang ist es sehr interessant, daß wir in einer in Sachalin — einer noch nördlicher als Hokkaido liegenden Insel — wachsenden Aconitum-Art fast nur dieses Jesaconitin, also Acetyl-anisoyl-aconin, auffinden konnten.

Wie in der folgenden Tabelle angegeben, enthalten alle bisher entdeckten Aconitum-Alkaloide zwei Säureradikale in ihren Molekülen als Ester-Komponenten, und zwar gehört eines davon zur aliphatischen und das andere zur aromatischen Reihe. Das alte „Jesaconitin“ stellte bisher eine Ausnahme von dieser Regel dar; durch unsere Berichtigung ist nunmehr das neue Jesaconitin ebenfalls in Einklang mit den anderen Aconitinen gekommen.

Tabelle.

Pflanzen	Alkaloïd	Verseifungs-Produkte	
		Säure	Alkamin
Aconitum Napellus L.	Aconitin, C ₃₄ H ₄₇ (₄₉)NO ₁₁	{ Essigsäure Benzoessäure	Aconin, C ₂₅ H ₄₁ (₄₃)NO ₉
Aconitum Zuccarini, Nakai usw.	Japaconitin, C ₃₄ H ₄₇ (₄₉)NO ₁₁	{ Essigsäure Benzoessäure	Japaconin, C ₂₅ H ₄₁ (₄₃)NO ₉
Aconitum Fischeri (?)	Jesaconitin, C ₃₅ H ₄₉ (₅₁)NO ₁₂	{ Essigsäure Anissäure	Aconin, C ₂₅ H ₄₁ (₄₃)NO ₉
Aconitum Ferox	Pseudo-aconitin, C ₃₆ H ₅₁ NO ₁₂	{ Essigsäure Veratrumsäure	Pseudo-aconin, C ₂₅ H ₃₉ NO ₈
Aconitum Chasman- thum Stapf	Indaconitin, C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₀	{ Essigsäure Benzoessäure	Pseudo-aconin, C ₂₅ H ₃₉ NO ₈
Aconitum Spicatum Brühl	Bikhaconitin, C ₃₆ H ₅₁ NO ₁₁	{ Essigsäure Veratrumsäure	Bikhaconin, C ₂₅ H ₄₁ NO ₇
Aconitum Licoctonum	{ Lycaconitin, Myoconin, C ₃₆ H ₄₆ N ₄ O ₁₀	Licoctoninsäure, C ₆ H ₄ < CO ₂ H NH.CO.CH ₂ .CH ₂ .CO ₂ H	Licoctonin, C ₂₅ H ₃₉ NO ₇
Aconitum Septen- trionale	Lappaconitin, (Septentrionalin, Cynoctonin C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₈)	{ Essigsäure Anthranilsäure	Lappaconin, C ₂₃ H ₃₇ NO ₆

Beschreibung der Versuche.

Die an der Sonne getrockneten Wurzeln von Aconitum sp. aus Akita-ken wurden nach dem gleichen Verfahren, wie es beim Japaconitin eingehend beschrieben ist, behandelt. Die Ausbeute an rohem Alkaloïd war ziemlich gut und betrug 0.59% der getrockneten Wurzeln. 105.5 g des rohen Alkaloïds wurden dann in Äther gelöst, filtriert und das Filtrat eingeeengt, woraufhin aber, im Gegensatz zu anderen Japaconitinen, keine Krystallausscheidung eintrat. Das Lösungsmittel wurde daher völlig entfernt, wobei 90.5 g einer amorphen Substanz zurückblieben. Dieser Rückstand wurde in verd. Salzsäure gelöst und mit Soda-Lösung in elf Anteilen fraktioniert gefällt. Beim

Behandeln mit der äquivalenten Menge von 0.77-n. Bromwasserstoffsäure löste sich jede Fraktion leicht auf, und beim Stehen über konz. Schwefelsäure im Exsiccator schied sich aus jeder Fraktion ein wenig HBr-Salz des Japaconitins- A_2 aus. Dieses Salz betrug im ganzen ca. 10 g. Die völlig eingetrocknete Mutterlauge krystallisierte nicht aus einem Gemisch von Alkohol und Äther. Das daraus freigemachte Jesaconitin gab auch kein krystallisierbares Rhodanid, Oxalat oder Aurichlorid-Doppelsalz, aber das zuletzt dargestellte Perchlorat schied sich aus Alkohol in schönen Prismen ab. Nunmehr wurde das amorphe HBr-Salz aus jeder einzelnen Fraktion in Wasser gelöst und mit einer Lösung von Natriumperchlorat versetzt. Der gebildete Niederschlag wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Die Perchlorate aus jeder einzelnen Fraktion zersetzten sich bei 230—232° und verhielten sich auch in anderer Beziehung ganz identisch. Die Gesamtmenge dieses Perchlorats betrug 46 g. In der Mutterlauge blieb ziemlich viel einer braunen, amorphen, noch nicht näher untersuchten Base.

Aus *Aconitum subcuneatum* Nakai (syn. *Aconitum Fischeri*) von Hokkaido konnten wir 0.62—0.83% rohes Alkaloid isolieren. In diesem steigt der Gehalt an Japaconitin- A_2 höher als im *Aconitum* sp. von Akita-ken. Hier besteht das Verhältnis Japaconitin- A_2 zu Jesaconitin wie 1:1, während es sich beim *Aconitum* sp. von Akita-ken als 1:4 erwies.

Aus dem in Sachalin wachsenden *Aconitum sachalinense* Fr. Schm. konnten wir 0.26—0.35% rohes Alkaloid isolieren, das fast ausschließlich aus Jesaconitin bestand, dem höchstens Spuren Japaconitin- A_2 beigemischt waren.

Jesaconitin.

Perchlorat: Umkrystallisiert aus Alkohol, scheidet sich das Jesaconitin-Perchlorat in schönen Prismen vom Zers.-Pkt. 230—232° aus. $[\alpha]_D$ in Methylalkohol = -16.7°.

0.1637 g Subst.: 0.3258 g CO_2 , 0.0909 g H_2O . — 0.1558 g Subst.: 0.3104 g CO_2 , 0.0892 g H_2O . — 1.9984 g Subst.⁵⁾: 0.2252 g $KClO_4$ + 0.1261 g AgCl.

$C_{33}H_{49}NO_{12}$, $HClO_4$.

Ber. C 54.13, H 6.50, $HClO_4$ 12.95. Gef. C 54.28, 54.34, H 6.21, 6.41, $HClO_4$ 12.60.

Freie Base: Um die freie Base zu erhalten, suspendiert man das reine Perchlorat in Wasser und schüttelt nach Zusatz von verd. Ammoniak mit Äther aus. Beim Abdampfen des Äthers bleibt dann das Jesaconitin als amorphe Masse zurück, die sich bei 128—131° zersetzt.

Aurichlorid-Doppelsalz: Nur das aus dem gereinigten Perchlorat dargestellte Jesaconitin gibt ein krystallisierbares Produkt, das sich aus Methylalkohol oder Eisessig in Prismen abscheidet. Zers.-Pkt. 208—209°.

0.2511 g Subst.: 0.0485 g Au. — 0.2570 g Subst.: 0.0497 g Au. — 0.2137 g Subst.: 0.0412 g Au. — 0.1730 g Subst.: 0.0335 g Au.

$C_{25}H_{49}NO_{12}$, HCl, AuCl₃. Ber. Au 19.42. Gef. Au 19.32, 19.34, 19.28, 19.36.

Perbromid: Ebenfalls nur aus in gleicher Weise gereinigtem Jesaconitin in krystallisierbarer Form erhältlich. Zers.-Pkt. 181—182°.

Jeso-anisaconin, $C_{33}H_{47}NO_{11}$.

4 g Jesaconitin wurden in 80 ccm Wasser, die eine äquivalente Menge Schwefelsäure enthielten, gelöst und 12 Stdn. gekocht. Dann wurde Wasser-

⁵⁾ Bei dieser Analyse wurde der Hauptteil der Säure durch Hinzusetzen von Kaliumchlorid als Kaliumperchlorat gefällt. Nach dem Entfernen des überschüssigen Chlor-Ions als Silber-Salz und hiernach des überschüssigen Silber-Ions als Sulfid wurde das Filtrat eingetrocknet, der Rückstand mit Alkali verschmolzen und das gebildete Chlor-Ion als Silberchlorid gefällt.

dampf durch den Kolben geleitet, die in das Destillat übergehende Säure neutralisiert, in ihr Silbersalz übergeführt und durch die Analyse als Essigsäure nachgewiesen. Beim Zusatz von Ammoniak zum Rückstand im Kolben, der etwa 200 ccm betrug, schied sich in beträchtlicher Menge (2.1 g) ein weißer Niederschlag aus. Diese Erscheinung tritt bei der Verseifung von Japaconitin nicht auf. Durch Ausschütteln der Mutterlauge mit Chloroform konnten wir noch mehr (1.2 g) der erwähnten Substanz gewinnen. Beide Anteile gaben dasselbe HCl-Salz, das mit 3 Mol. Wasser krystallisierte. Wasserfrei zersetzte sich dieses Salz bei 209—210°. $[\alpha]_D^{20}$ in Wasser = -19.2°.

$C_{38}H_{47}NO_{11}$, HCl + 3H₂O. Ber. H₂O 7.47. Gef. H₂O 7.15, 7.21.
0.1862 g Sbst.: 0.4032 g CO₂, 0.1181 g H₂O.

$C_{38}H_{47}NO_{11}$, HCl. Ber. C 59.12, H 7.22. Gef. C 59.06, H 7.10.

Jesaconin (= Aconin-A).

Jesaconitin wurde mit 20 Tln. Wasser im Einschmelzrohr 7 Stdn. auf 160—170° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Rohr geöffnet, der Inhalt mit verd. Schwefelsäure versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Die mit dem Wasserdampf übergehende Säure wurde neutralisiert, eingengt, in ihr Silbersalz übergeführt und als Essigsäure nachgewiesen. Die im Kolben zurückgebliebene Flüssigkeit wurde von den ausgeschiedenen Krystallen abfiltriert, das Filtrat auf dem Wasserbade eingengt und mit Äther ausgezogen. Die abfiltrierten Krystalle und die mit Äther ausgezogene Substanz erwiesen sich beide als *p*-Anissäure. Aus Wasser umkrystallisiert, schmolz die Säure bei 179—182° und zeigte keine Schmp.-Erniedrigung beim Mischen mit einem Kahlbaumschen Präparat.

0.1670 g Sbst.: 0.3857 g CO₂, 0.0804 g H₂O.

$C_8H_8O_3$. Ber. C 63.13, H 5.30. Gef. C 62.99, H 5.39.

Nach Zusatz von Natronlauge zu der konz. wäßrigen Lösung extrahiert man letztere mit Chloroform. Beim Abdampfen des Chloroforms und Hinzufügen von verd. Salzsäure zum Rückstand krystallisierte das Jesaconin-Hydrochlorid sofort aus. Umkrystallisiert aus 2% Wasser enthaltendem Aceton, schied sich das Salz in Prismen mit 2 Mol. Wasser aus. Zers.-Pkt. 169—170°. $[\alpha]_D^{21}$ in Wasser = -2.6°.

$C_{28}H_{41}NO_9$, HCl + 2H₂O. Ber. H₂O 6.30. Gef. H₂O (107°, 20 mm, über P₂O₅) 6.03.

0.1294 g Sbst.: 0.2672 g CO₂, 0.0863 g H₂O.

$C_{28}H_{41}NO_9$, HCl. Ber. C 55.99, H 7.90. Gef. C 56.32, H 7.46.

Tetraacetyl-jesaconin: In üblicher Weise aus Jesaconitin-Hydrochlorid durch Einwirkung von Acetylchlorid dargestellt, bildet diese Verbindung Prismen vom Zers.-Pkt. 241—242°. $[\alpha]_D^{18}$ in Chloroform = -33.7°.

0.1948 g Sbst.: 0.4218 g CO₂, 0.1264 g H₂O.

$C_{28}H_{37}NO_5(O.COCH_3)_4$. Ber. C 59.34, H 7.40. Gef. C 59.05, H 7.26.

Jesaconin ist mithin als identisch mit Aconin-A zu betrachten.

Pyro-jesaconitin.

Wird Jesaconitin, genau wie beim Japaconitin beschrieben, in siedendem Dimethyl-anilin erhitzt, so verliert es 1 Mol. Essigsäure und liefert eine neue Base, die wir Pyro-jesaconitin nennen wollen. Letztere krystallisiert nicht in freiem Zustand, auch nicht als HBr-Salz oder Aurichlorid-Doppelsalz, wohl aber als Perchlorat. Dieses Salz läßt sich aus 20 Tln. Methylalkohol umkrystallisieren und bildet dann wasserfreie Prismen vom Zers.-Pkt. 271—273°. $[\alpha]_D^{13}$ in Methylalkohol = -27.4°. In diesem Fall war eine andere isomere Verbindung nicht aufzufinden.

Japaconitin-A₂.

HBr-Salz: Zersetzt sich nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 172—173°.

Freie Base: Die aus dem gereinigten Salz freigemachte und aus Methylalkohol umkrystallisierte Base zersetzte sich bei 199—201°. $[\alpha]_D^{13}$ in Chloroform = +18.7°.

0.1590 g Sbst.: 0.3663 g CO₂, 0.1077 g H₂O. — 0.1832 g Sbst.: 0.4228 g CO₂, 0.1175 g H₂O.

C₃₄H₄₇NO₁₁. Ber. C 63.22, H 7.34. Gef. C 62.83, 62.94, H 7.58, 7.18.

Aurichlorid-Doppelsalz: Ist sehr leicht löslich in Äthylalkohol und bildet lange Prismen, die sich bei 143—144° zersetzen.

0.1957 g Sbst.: 0.0388 g Au.

C₃₄H₄₇NO₁₁. HCl, AuCl₃. Ber. Au 20.01. Gef. Au 19.83.

Perchlorat: Krystallisiert aus Methylalkohol mit 1½ Mol. Wasser und zersetzt sich bei 214—216°. $[\alpha]_D^{13}$ in Methylalkohol = —18.8°.

C₃₄H₄₇NO₁₁. HClO₄ + 1½ H₂O. Ber. H₂O 3.50. Gef. 3.25.

Japaconin-A₂ (= Aconin-A).

In der schon öfter beschriebenen Weise hydrolysiert, verliert Japaconitin-A₂ je 1 Mol. Essigsäure und Benzoesäure unter Übergang in Japaconin-A. Die Eigenschaften des letzteren stimmen mit denen von Aconin-A überein, so daß die beiden Stoffe wohl als identisch betrachtet werden können. Sein HCl-Salz krystallisiert aus 2% Wasser enthaltendem Aceton in Prismen mit 2 Mol. Wasser; es zersetzt sich bei 169—170° und zeigt in Wasser das $[\alpha]_D^{10} = -3.3^{\circ}$.

Pyro-japaconitin-α (= Pyraconitin-α).

In der bereits mehrfach erwähnten Weise erhitzt, lieferte Japaconitin-A₂ ein Pyro-japaconitin, dessen HBr-Salz zuerst nicht, nach dem Umlösen aus Alkohol aber leicht aus Wasser krystallisierte.

HBr-Salz: Prismen ohne Krystallwasser. Zers.-Pkt. 261—262°. $[\alpha]_D^{10}$ in Wasser = —42.0°.

0.1910 g Sbst.: 0.4034 g CO₂, 0.1112 g H₂O.

C₃₂H₄₃NO₉, HBr. Ber. C 57.63, H 6.66. Gef. C 57.60, H 6.52.

Perchlorat: Prismen ohne Krystallwasser; Zers.-Pkt. 252—254°.

Aurichlorid-Doppelsalz: Prismen; Zers.-Pkt. 140—142°.

Wie man sieht, kommen die Eigenschaften der Salze dieser Base denen der entsprechenden Salze des Pyro-japaconitins-α resp. Pyraconitins-α sehr nahe. Wegen der geringeren Menge der uns zur Verfügung stehenden Substanz konnte auf die Existenz eines Isomeren noch nicht eingehend geprüft werden, aber selbst wenn ein solches vorhanden wäre, so scheint seine Menge doch nur eine verschwindend kleine zu sein.

Chem. Institut der Universität Sendai, Japan.