

374. Rikō Majima und Harusada Suginome: Über Oxonitin und einige neue Derivate desselben.**(IV. Mittellung über Aconitum-Alkaloide¹⁾.)**

(Eingegangen am 3. September 1925).

Die Untersuchungen über die Konstitution des Aconitins werden hauptsächlich durch den Mangel an gut charakterisierbaren Abbauprodukten erschwert. In dieser Hinsicht bildete bis jetzt das zuerst von Carr beschriebene Oxonitin²⁾, das leicht zugängliche und gut krystallisierbare Oxydationsprodukt des Aconitins, die nahezu einzige Ausnahme. Diese interessante Substanz wurde bald danach auch von Barger³⁾ und Brady⁴⁾ untersucht, aber selbst ihre Molekularformel ist bisher noch nicht festgestellt worden. Carr nahm $C_{23}H_{29}O_9N$ an, während Barger $C_{24}H_{29}O_9N$ oder $C_{24}H_{31}O_9N$ für noch besser passend hielt. Der Grund für diese Unsicherheit liegt darin, daß Oxonitin eine neutrale Substanz ist, die bis jetzt noch keine leicht zugänglichen krystallisierbaren Derivate geliefert hatte, und deren Molekularformel deshalb nur von den Resultaten der Verbrennung aus zu beurteilen war.

Wir stellten nun, zur weiteren Charakterisierung der in früheren Mitteilungen beschriebenen isomeren Japaconitine und Aconitine⁵⁾, aus jeder dieser Isomeren Oxonitin dar. Dabei wurde gefunden, daß die verschiedenen Arten von Oxonitin aus Japaconitin-A, -A₁, -A₂, -B, -B₁, Aconitin-A und -C, soweit dies ihre Zusammensetzung, ihren Zersetzungspunkt und ihr Drehungsvermögen betrifft, miteinander völlig identisch sind. Bei der Bestimmung der im Oxonitin an Sauerstoff gebundenen Methylgruppen wurden drei CH₃O-Gruppen, ganz wie dies auch Carr angegeben hat, gefunden; bei der Methylimid-Bestimmung dagegen, die bisher noch von niemand ausgeführt worden war, ließ sich keine an Stickstoff gebundene Methylgruppe nachweisen. Bei der Oxydation des Aconitins mit Kaliumpermanganat findet demnach die Ablösung der an den Stickstoff gebundenen Methylgruppe statt, wie dies auch bei der Bildung von Tropin aus Tropin der Fall ist.

Durch Erhitzen des Oxonitins im Glycerin-Bade bis zum Zersetzungspunkt ist es uns nun geglückt, eine neue, gut krystallisierende Verbindung zu erhalten, die aus dem Oxonitin durch Verlust von einem Molekül Essigsäure hervorgeht, genau wie das Pyr-aconitin aus dem Aconitin entsteht. Wir nennen deshalb diese neue Substanz Pyr-oxonitin. Sie schmilzt bei 231° ohne Zersetzung und ist daher zur Identifizierung sehr geeignet. Die oben erwähnten sieben Arten von Oxonitin wurden jede getrennt erhitzt, um sie in Pyr-oxonitin zu verwandeln. Diese verschiedenen Pyr-oxonitine zeigten wiederum ganz dieselbe Zusammensetzung, denselben Schmelzpunkt und dasselbe Drehungsvermögen, und somit ist auch ihre Identität untereinander nachgewiesen. Durch dieses Ergebnis ist für die Identität der aus den isomeren Japaconitinen und Aconitinen erhaltenen Oxonitine eine weitere starke Stütze gefunden. Es ist auch aus praktischen Gründen für die weitere

¹⁾ Frühere Mitteilungen: B. 57, 1456, 1466, 1472 [1924].²⁾ Soc. 101, 2241 [1912]. ³⁾ Soc. 107, 231 [1915].⁴⁾ Soc. 103, 1821 [1913]. ⁵⁾ B. 57, 1457, 1466 [1924].

Forschung recht erfreulich, daß dasselbe Abbauprodukt aus den in so viele Isomeren getrennten kostbaren Alkaloiden entsteht.

Pyr-oxonitin hat höchstwahrscheinlich die Molekularformel $C_{23}H_{29}O_8N$, und dementsprechend muß dem Oxonitin die Molformel $C_{25}H_{33}O_{10}N$ zukommen, da ersteres durch Verlust eines Moleküls Essigsäure aus letzterem gebildet wird.

Pyr-oxonitin ließ sich durch Barytwasser sehr leicht verseifen und lieferte hierbei in fast quantitativer Ausbeute eine neue, gut krystallisierende Verbindung, die Pyr-oxonin genannt sei. Es ist dies eine in Wasser leicht lösliche neutrale Substanz. Auf Grund der Analyse ist dem Pyr-oxonin die Molekularformel $C_{16}H_{23}O_6N$ zuzusprechen; es scheint demnach aus dem Pyr-oxonitin nicht durch einfache Verseifung, sondern durch Verlust eines Moleküls Benzoesäure gebildet zu werden. Das Pyr-oxonin ist die dem Molekulargewicht nach kleinste gut definierte Verbindung unter den bis jetzt bekannten Abbauprodukten der Aconitum-Alkaloide. Weitere Untersuchungen über diese Verbindung sind im Gange.

Beschreibung der Versuche.

Oxonitin, $C_{25}H_{33}O_{10}N$.

Diese Substanz wurde nach der Vorschrift von Barger⁶⁾ wie folgt dargestellt: 20 g Japaconitin-A wurden in 1 l Aceton gelöst und im Laufe einer Woche mit im ganzen 44 g gut gepulvertem Kaliumpermanganat, sowie mit 50 ccm im 10-fachen Volum Aceton gelösten Eisessigs allmählich versetzt. Schon nach einigen Stunden sieht man an den Gefäßwandungen die vier-eckigen Krystalle des Oxonitins sich ausscheiden. Nach 7 Tagen, wenn alles Kaliumpermanganat entfärbt zu sein pflegte, wurde das ganze Oxydationsprodukt zusammen mit dem ausgeschiedenen Mangandioxyd abfiltriert, mit Aceton gewaschen und in Wasser suspendiert. In diese Suspension wurde gasförmige schweflige Säure eingeleitet. Das so von Mangandioxyd befreite Oxonitin wog nach dem Waschen und Trocknen ca. 10 g. Es zersetzte sich bei 277–278°. Das Aceton-Filtrat und das Wasch-Aceton wurden vereinigt, eingeeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt, worauf sich ca. 1.5 g noch etwas unreines Oxonitin ausschieden. Durch Lösen in Eisessig und Fällen mit dem gleichen Volumen Aceton gereinigt, zersetzt sich das Oxonitin bei 282°.

Ausgangsmaterial	Oxonitin		
	Zusammensetzung*) C (gef.) H	Zers.-Pkt.	Drehungsvermögen
Japaconitin-A	59.61 6.38	282°	−41.9° (in Chloroform)
„ -A ₁		282°	−41.0° („ „ „)
„ -A ₂		282°	−41.3° („ „ „)
„ -B	59.44 6.43	282°	−42.5° („ „ „)
„ -B ₁		282°	−41.0° („ „ „)
Aconitin-A	59.47 6.26	282°	−41.3° („ „ „)
„ -C		282°	−42.7° („ „ „)

*) $C_{25}H_{33}O_{10}N$. Ber. C 59.14, H 6.56. Gef. (im Mittel) C 59.50, H 6.36.

6) loc. cit.

In ganz derselben Weise wurde auch aus Japaconitin-A₁, -A₂, -B, -B₁, Aconitin-A und -C durch Oxydation mit Kaliumpermanganat Oxonitin dargestellt. Zersetzung-Punkt, Zusammensetzung und Drehungsvermögen dieser Oxonitine erwiesen sich sämtlich als einander ganz nahe stehend, wie man aus Tabelle auf S. 2048 leicht ersehen kann. Wir schließen daher, daß die 5 isomeren Japaconitine und die 2 isomeren Aconitine dasselbe Oxonitin liefern.

Methoxyl-Bestimmung nach Pregl. 3.44 mg Sbst.: 4.82 mg AgJ. — 3.53 mg Sbst.: 4.86 mg AgJ.

Für 3CH₃.O- in C₂₅H₃₃O₁₀N. Ber. 18.35. Gef. 18.5, 18.2.

Methoxyl- und Methylimid-Bestimmung nach Pregl⁷⁾. a) 5.638 mg Sbst.: 7.930 mg AgJ für CH₃.O-, 0.424 mg AgJ für CH₃.N<. — b) 6.973 mg Sbst.: 10.135 mg AgJ für CH₃.O-, 0.541 mg AgJ für CH₃.N<.

Für 3CH₃.O- und 1CH₃.N< in C₂₅H₃₃O₁₀N: Ber. CH₃.O 18.35, CH₃.N 5.72.

(a) Gef. „ 18.58, „ 0.93.

(b) Gef. „ 19.20, „ 0.96.

Pyro-oxonitin, C₂₃H₂₉O₈N.

Je 3 g aus einem Gemisch von Japaconitin-A und -B dargestelltes Oxonitin wurden in einem dickwandigen Reagensglas unter vermindertem Druck in einer Wasserstoff-Atmosphäre im Glycerin-Bade erhitzt, wobei man in ganz derselben Weise, wie es bei der Darstellung des Pyro-japaconitins aus Japaconitin beschrieben worden ist⁸⁾, arbeitete. Als der Zersetzungspunkt (282°) erreicht war, schäumte das Oxonitin stark auf und verwandelte sich in eine braune Schmelze; binnen einiger Minuten war diese Umwandlung bereits beendet. Nach dem Erkalten zeigte die in Reaktion gebrachte Substanz-Menge 11.3% Gewichtsverlust, während sich für 1 Mol. Essigsäure 11.8% berechnen. Nach 3-maliger Wiederholung dieses Prozesses wurde die gesamte Schmelze in Chloroform aufgenommen. Aus der stark eingeeengten Lösung schieden sich schöne Krystalle ab, die 1 Mol. Krystall-Chloroform enthalten. Die durch Erwärmen auf 110° von letzterem befreite Substanz wog ca. 6 g. Zur weiteren Reinigung wurde sie aus Methylalkohol umkrystallisiert, aus welchem sie sich in bündelförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 231° wieder ausschied. Diese Substanz ist unlöslich in Wasser, Äther, Petroläther, Essigester und Benzol, löslich in Methylalkohol, Äthylalkohol, Aceton und Eisessig, leicht löslich in Chloroform. In Eisessig-Lösung entfärbt sie Brom nicht. Nach der Analyse besitzt diese neue Verbindung die Molekülformel C₂₃H₂₉O₈N. Sie ist optisch-aktiv und zeigt in Äthylalkohol-Lösung das $[\alpha]_D^{20} = -128.9^{\circ}$.

0.1361 g Sbst.: 0.3046 g CO₂, 0.0773 g H₂O. — 0.1563 g Sbst.: 0.3489 g CO₂, 0.0859 g H₂O. — 0.1607 g Sbst.: 0.3613 g CO₂, 0.0943 g H₂O. — 0.1556 g Sbst.: 0.3500 g CO₂, 0.0869 g H₂O. — 0.01565 g Sbst.: 0.467 ccm N (19°, 756 mm). — 0.1842 g Sbst.: 5.43 ccm N (22°, 736 mm).

C₂₃H₂₉O₈N. Ber. C 61.72,

H 6.53,

N 3.13,

Gef. „ 61.06, 61.45, 61.34, 61.36, „ 6.35, 6.21, 6.57, 6.25, „ 3.40, 3.30.

Gef. im Mittel: C 61.30, H 6.36, N 3.35.

Methoxyl-Bestimmung nach Zeisel. 0.2708 g Sbst.: 0.4256 g AgJ.

C₂₃H₂₉O₈N. Ber. 3CH₃.O 20.81. Gef. 3CH₃.O 20.78.

⁷⁾ Die Bestimmung a) wurde von Hrn. S. Tsurumi und b) von Hrn. S. Morio ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen möchten.

⁸⁾ B. 57, 1468 [1924].

Molekulargewichts-Bestimmung nach Rast. 10.5 mg Sbst. in 77.8 mg Campher: $\Delta 12^{\circ}$. — 11.3 mg Sbst. in 99.1 mg Campher: $\Delta 10^{\circ}$. — 9.4 mg Sbst. in 81.3 mg Campher: $\Delta 10^{\circ}$.

$C_{23}H_{29}O_6N$. Ber. Mol.-Gew. 447. Gef. Mol.-Gew. 450, 456, 463 (Mittel 456).

Die bei der pyrogenetischen Spaltung des Oxonitins entweichende Säure wurde in Wasser aufgefangen und als Silbersalz analysiert, wobei ein gut mit dem Ag-Salz der Essigsäure übereinstimmender Wert erhalten wurde.

0.1588 g Sbst.: 0.1024 g Ag. — $C_2H_3O_2Ag$. Ber. Ag 64.63. Gef. Ag 64.48.

Aus der obigen Chloroform-Mutterlauge erhielten wir 1.15 g unverändertes Oxonitin zurück und daneben auch ein wenig Benzoesäure.

Um die Identität der Oxonitine aus den verschiedenen Japaconitinen und Aconitinen weiter zu prüfen, wurden auch die entsprechenden Verbindungen aus Japaconitin-A₁, -A₂, -B₁, Aconitin-A und -C in der oben beschriebenen Weise behandelt. Wie aus der Tabelle ersichtlich, zeigten die erhaltenen Pyr-oxonitine alle ganz dieselben Eigenschaften.

Ausgangsmaterial	Pyr-oxonitin	
	Schmp.	Drehungsvermögen
Oxonitin aus Japaconitin-A ₁	231 ⁰	—128.6 ⁰ in Methylalkohol
Oxonitin aus Japaconitin-A ₂	231 ⁰	—128.1 ⁰ in Methylalkohol
Oxonitin aus Japaconitin-B ₁	231 ⁰	—127.5 ⁰ in Methylalkohol
Oxonitin aus Aconitin-A	231 ⁰	—127.9 ⁰ in Methylalkohol
Oxonitin aus Aconitin-C	231 ⁰	—129.9 ⁰ in Methylalkohol

Pyr-oxonin, $C_{16}H_{23}O_6N$.

7.6 g gepulvertes Pyr-oxonitin wurden in 100 ccm 95-proz. Alkohol suspendiert und in einer Wasserstoff-Atmosphäre mit 160 ccm ca. 0.25-n. Barytwasser versetzt. Dabei löste sich das Pyr-oxonitin schon bei gewöhnlicher Temperatur. Nach 15 Min. langem Stehen wurde Kohlensäure-Gas eingeleitet, um den überschüssigen Baryt zu neutralisieren, und unter vermindertem Druck der Alkohol abgetrieben; hierbei nahm das zuerst in kolloider Form ausgeschiedene Bariumcarbonat eine leicht filtrierbare Form an. Aus dem Destillat wurden ca. 0.5 g Benzoesäure-äthylester isoliert. Zu der vom Bariumcarbonat abfiltrierten Lösung gab man die gerade nötige Menge verd. Schwefelsäure hinzu, um das darin enthaltene Bariumbenzoat zu zerlegen, und schüttelte alles mit Äther aus. Aus der ätherischen Lösung gewann man ca. 0.7 g Benzoesäure, die durch Mischprobe mit einem Kahlbaumschen Präparat als solche festgestellt wurde. Die vom Bariumsulfat abfiltrierte Lösung wurde zunächst unter vermindertem Druck eingengt und dann der konzentrierte Rückstand in den Vakuum-Exsiccator über konz. Schwefelsäure gestellt. Als er beinahe eingetrocknet war, begannen auf dem Boden einige Krystalle in Sternform zu erscheinen; ihre Menge vermehrte sich durch Reiben schnell. Der gänzlich eingetrocknete Rückstand wog 6.2 g. Aus 50 ccm absol. Alkohol umkrystallisiert, lieferte er ca. 4 g bündelförmige Krystalle, die sich bei 273—274⁰ zersetzten. Bei der Analyse zeigte sich, daß diese Substanz durch Verlust eines Moleküls Benzoesäure aus dem Pyr-oxonitin gebildet worden war. Wir nennen diese neue Verbindung Pyr oxonin.

0.1503 g Sbst.: 0.3264 g CO₂, 0.0965 g H₂O. — 0.1451 g Sbst.: 0.3160 g CO₂, 0.0925 g H₂O. — 0.1356 g Sbst.: 0.2926 g CO₂, 0.0868 g H₂O. — 10.20 mg Sbst.: 0.346 ccm N (11°, 753 mm). — 9.09 mg Sbst.: 0.314 ccm N (11°, 753 mm). — 11.42 mg Sbst.: 0.405 ccm N (12°, 752 mm).

C₁₆H₂₃O₈N. Ber. C 59.04, H 7.13, N 4.31.
Gef. „ 59.34, 59.52, 58.98, „ 7.23, 7.14, 7.17, „ 4.04, 4.11, 4.22.
Gef. im Mittel: C 59.28, H 7.17, N 4.12.

Methoxyl-Bestimmung nach Pregl. 3.37 mg Sbst.: 6.61 mg AgJ. — 3.20 mg Sbst.: 6.28 mg AgJ. — 2.50 mg Sbst.: 4.88 mg AgJ.

C₁₆H₂₃O₈N. Ber. 3CH₃.O 28.62. Gef. 3CH₃.O 25.9, 25.9, 25.8.

Pyr-oxonin löst sich leicht in Wasser; es ist löslich in ca. 9 Tln. absol. Alkohol, auch in Methylalkohol, Eisessig, Chloroform und Pyridin ist es löslich, unlöslich aber in Äther, Essigester und Benzol. Pyr-oxonin färbt sich durch Luft-Sauerstoff in Gegenwart von Alkali leicht gelb. Es entfärbt Brom in Eisessig-Lösung nicht, reagiert ganz neutral und kommt beim Einengen der verd. Salzsäure enthaltenden wäßrigen Lösung im Vakuum-Exsiccator über Alkali wieder unverändert heraus. Auf Zusatz von Pikrinsäure, Goldchlorid oder Platinchlorid bildet es keinen Niederschlag.

Der größte Teil der Kosten dieser Untersuchung wurde durch Gelder aus der Keimei-Kwai-Stiftung für Kulturförderung gedeckt. Für diese Beihilfe möchten wir auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen.

Chem. Institut d. Universität Sendai, Japan.

375. E. Peiser: Über Anomalien nucleinsaurer Salze.

[Aus d. Physiol. Institut d. Universität in Berlin.]

(Eingegangen am 7. August 1925.)

Von den komplizierteren organischen Säuren, die im Tier- und Pflanzenkörper vorkommen, sind in den letzten Jahren die Nucleinsäuren mit großem Erfolg untersucht worden. Wir kennen außer den einfachen Nucleinsäuren, die aus 1 Mol. Phosphorsäure, 1 Mol. einer Pentose und einem Purin- bzw. Pyrimidin-Derivat bestehen, auch zusammengesetzte Nucleinsäuren, in denen mehrere einfache miteinander in mehr oder weniger lockerer Bindung verknüpft sind (Hefe- bzw. Thymonucleinsäure). Nachdem durch die Arbeiten dieses Laboratoriums die Konstitution und die Eigenschaften der Nucleinsäuren im großen und ganzen festgelegt worden sind, ist eine Grundlage gewonnen, auf der feinere Fragen physikalisch-chemischer Natur lösbar geworden sind. So hat z. B. E. Hammarsten¹⁾ gefunden, daß in der Thymonucleinsäure, die eine vierbasische Säure ist, die vier H-Atome nicht gleichwertig sind. Es ist: $k_1 = 4.3 \times 10^{-3}$; $k_2 = 2.2 \times 10^{-4}$; $k_3 = (5.10^{-5})$; $k_4 = (7.10^{-6})$. Für die Guanylsäure ist nach H. Hammarsten²⁾: $k_1 = 4.45 \times 10^{-3}$; $k_2 = 8.2 \times 10^{-7}$; $k_3 = 2.0 \times 10^{-10}$.

Diese sauren Valenzen müssen nun in der Zelle, in der ja eine fast neutrale Reaktion herrscht, irgendwie abgesättigt sein, und es ist von Interesse, das Verhalten der Nucleinsäuren zu basischen Substanzen näher

¹⁾ Bio. Z. 144, 383 [1924].

²⁾ Bio. Z. 147, 461 [1924].