

119. Riko Majima und Shin-ichi Morio: Ein neues Aconitum-Alkaloid (X. Mitteil. über Aconitum-Alkaloide).

(Eingegangen am 22. Februar 1932.)

Seit mehr als 10 Jahren werden in unserem Laboratorium beinahe 20 verschiedene, zu den Aconitum-Arten gehörende Pflanzen, die in Japan, Korea und der Mandschurei wachsen, auf die in ihnen enthaltenen Alkaloide untersucht¹⁾. Hierbei konnten wir bis vor kurzem nur vier Alkaloide — Aconitin, Mesaconitin, Hypaconitin und Jesaconitin — auffinden²⁾. Nur sehr selten ließ sich aus diesen Aconitum-Pflanzen eines dieser Alkaloide allein isolieren, in den meisten Fällen waren einige derselben miteinander vermischt.

Neuerdings haben wir nun in Hokkaido — einer nördlichen Insel Japans — wachsende Aconitum-Pflanzen näher untersucht. Dabei fanden wir, daß Aconitum yesoense, Nakai aus Nopporo, Ishikari, wie das schon früher untersuchte Aconitum subcneatum, Nakai aus Akita und Zenibako, neben etwas Aconitin, hauptsächlich Jesaconitin enthält.

Als wir weiter *A. lucidusculum*, Nakai aus Jōzankei, nahe bei Sapporo, untersuchten, fanden wir ganz unerwartet ein neues Alkaloid, das wir vorläufig Lucidusculin nennen wollen. Seine Zusammensetzung und seine Eigenschaften sind von denen der oben erwähnten vier Alkaloide wesentlich verschieden. Nach unsern bisherigen Versuchen scheint diese neue Base die Molekularformel $C_{24}H_{37}O_4N$ zu besitzen, doch können sich nach weiterer Untersuchung wohl einige kleine Änderungen als nötig erweisen. Die Base selbst und die meisten ihrer Salze und Derivate besitzen, im Gegensatz zu den oben erwähnten vier Alkaloiden, gute Krystallisationsfähigkeit und größere optische Aktivität. Besonders fesselnd ist die Fähigkeit dieses neuen Alkaloids, sich mit Jodmethyl zu verbinden und ein aus Wasser umkrystallisierbares Pikrat zu liefern. Durch Verseifen mit alkohol. Kali bildet sich aus Lucidusculin unter Verlust einer Acetylgruppe ein neues Alkamin, das wir Luciculin nennen. Nach der Analyse besitzt es die Molekularformel $C_{22}H_{35}O_3N \cdot H_2O$; dieses Mol Wasser ging durch Erwärmen im siedenden Alkohol-Bade unter 25 mm Druck über P_2O_5 nicht verloren, entwich aber beim Erhitzen im Toluol-Bade. Lucidusculin enthält keine Methoxylgruppe, aber vielleicht eine Methylinidgruppe. Durch Behandlung mit Acetylchlorid kann man eine Acetylgruppe einführen. Da das Alkaloid von vornherein schon eine Acetylgruppe enthält, so scheint es zwei Hydroxylgruppen zu besitzen.

Unter den bisher bekannten Aconitum-Alkaloiden hat nur das eine, von Jowett³⁾ aus in Indien wachsendem *Aconitum heterophyllum* isolierte und „Atisin“ genannte Alkaloid eine dem Lucidusculin nahe kommende Zusammensetzung $C_{22}H_{31}O_2N$. Atisin ist amorph, gibt aber krystallisierende HCl- und HBr-Salze und enthält keine Methoxylgruppe. Bei der Behandlung mit alkohol. Kali gibt es keine Säure, verändert sich aber zu einer anderen Base, die in ihrer Zusammensetzung ein Molekül Wasser mehr enthält. Nach dieser Ähnlichkeit in der Zusammensetzung der so gebildeten neuen Base $C_{22}H_{31}O_2N \cdot H_2O$ und des oben erwähnten Luciculins $C_{22}H_{35}O_3N$ wird man

¹⁾ B. 57, 1456—1476 [1924], 58, 2047 [1925].

²⁾ A. 476, 171—214 [1929]. ³⁾ Journ. chem. Soc. London 1896, 1518.

wohl einige nähere Beziehungen zwischen diesen beiden Substanzen annehmen dürfen.

Da Atisin als einfachstes, bisher bekanntes Aconitum-Alkaloid für die Konstitutions-Ermittlung der Alkaloide dieser Gruppe große Bedeutung haben würde, wollten wir es uns gern beschaffen, doch war dies wegen der großen Entfernung nicht möglich. Daher ist die Entdeckung des neuen Alkaloids Lucidusculin in unserem eigenen Lande auch von diesem Gesichtspunkt aus sehr erfreulich.

Beschreibung der Versuche.

Lucidusculin, $C_{24}H_{37}O_4N$.

Die im September 1929 in der Umgebung des Badeortes Jôzankei, nahe bei Sapporo, gesammelten, im Sonnenlicht getrockneten und dann zerkleiner-ten Knollen von *Aconitum lucidusculum*, Nakai, die ca. 21 kg wogen, wurden 3-mal mit kaltem, 95-proz. Alkohol extrahiert. Dann wurde das Lösungsmittel aus dem Extrakt unter vermindertem Druck entfernt und schließlich weiter, wie gewöhnlich bei anderen *Aconitum*-Knollen, aufgearbeitet. In dieser Weise erhielt man ca. 60 g rohes Alkaloid, das in Chloroform deutlich löslich war und von darin unlöslichen Verunreinigungen durch Filtrieren abgetrennt werden konnte. Nach dem Abdestillieren des größten Teils des Chloroforms wurde der Rückstand im Vakuum verdunstet, mit ein wenig Aceton versetzt und wieder im Vakuum abgedampft. Um die zurückbleibende geringe Menge Chloroform zu entfernen, wollten wir denselben Prozeß wiederholen, wobei aber auf Zusatz von Aceton und nach dem Erwärmen unerwartet sich ziemlich viele Krystalle ausschieden. Sie wogen 13.8 g. Mit 29 ccm 0.77-n. HBr neutralisiert, löste sich das gebildete Salz erst beim Erwärmen. Beim Abkühlen schied sich das Salz in feder-artig oder prismatisch geformten Krystallen aus, die nach 3-maligem Umlösen aus Wasser $1\frac{1}{2} H_2O$ enthielten und sich beim Trocknen bei $248-250^\circ$ zersetzen. Auf Zusatz von Ammoniak zu der wäßrigen Lösung des HBr-Salzes schied sich die freie Base ab, von der 1 g in ca. 3 ccm siedendem Methylalkohol löslich war; beim Abkühlen der Lösung fielen dünne Blättchen aus, die bei $170-171^\circ$ schmolzen. Diese Substanz war optisch aktiv und zeigte in Chloroform das $[\alpha]_D = -95.5^\circ$. Eine kleine Spur, auf die Zunge gebracht, rief nicht das früher erwähnte, den vier Alkaloiden eigentümliche Prickeln hervor, sondern hatte nur einen etwas bitteren Geschmack.

Die im Exsiccator über konz. Schwefelsäure getrocknete Substanz verlor im Toluol-Bade über P_2O_5 unter vermindertem Druck 0.6—0.9 % ihres Gewichts. Die Analyse usw. wurden mit dieser getrockneten Substanz ausgeführt.

4.520 mg Sbst.: 11.790 mg CO_2 , 3.424 mg H_2O . — 5.087 mg Sbst.: 13.215 mg CO_2 , 4.021 mg H_2O . — 4.853 mg Sbst.: 12.628 mg CO_2 , 3.785 mg H_2O . — 4.184 mg Sbst.: 10.898 mg CO_2 , 3.342 mg H_2O . — 8.013 mg Sbst.: 0.240 ccm N (24° , 759.5 mm). — 9.510 mg Sbst.: 0.299 ccm N (24.3° , 751.7 mm).

Mol.-Gew.-Bestimmung: 0.4193, 0.7110, 0.3337 g Sbst., gelöst in 22.39, 38.85, 18.66 ccm 0.0552-n. HCl, zurücktitriert (Jod-eosin als Indicator) mit: 18.47, 36.67, 19.29 ccm 0.0112-n. $Ba(OH)_2$.

$C_{24}H_{37}NO_4$. Ber. C 71.77, H 8.79, N 3.49, Molgew. 401.

$C_{24}H_{37}NO_4$. „ „ 71.41, „ 9.25, „ 3.47, „ 403.

$C_{23}H_{33}NO_4$. „ „ 71.27, „ 8.57, „ 3.62, „ 387.

Gef. C 71.14, 70.85, 70.97, 71.04, H 8.48, 8.84, 8.74, 8.94, N 3.44, 3.57. Molgew. 408, 410, 410; Mittel C 71.00, H 8.75, N 3.51, Molgew. 409.

Nach der Preglschen Methode konnten wir in dieser Substanz keine CH_3O -Gruppe nachweisen, doch ist eine Methylimidgruppe vorhanden.

7.466 mg Sbst.: 3.251 mg AgJ. — $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$. Ber. CH_3N 7.20, gef. 5.38.

Beim Versuch mit dem roten Frosch betrug die kleinste tödliche Dosis von Lucidusculin 5 mg für je 10 g Körpergewicht, während beim Aconitin schon 0.0001 mg genügen.

HBr-Salz: Wie schon erwähnt, läßt es sich aus warmem Wasser umkristallisieren; die Krystalle enthalten $1\frac{1}{2}$ Mol. Wasser. Die getrocknete Substanz zersetzt sich bei $248-250^\circ$. Die spezif. Drehung des luft-trocknen Salzes ist $[\alpha]_D^{25} = -62.7^\circ$ in wäßriger Lösung.

30.019 mg Sbst. verloren im Mikro-exsiccator bei $120-130^\circ$ 1.627 mg H_2O .

$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$, HBr + $1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 5.29. Gef. H_2O 5.42.

HCl-Salz: Krystallisiert mit $3\frac{1}{2}$ Mol. Wasser, schmilzt wasser-haltig bei $98-115^\circ$ und zersetzt sich wasser-frei gegen $245-265^\circ$.

20.093 mg Sbst. verloren beim Trocknen im Alkohol-Bade über P_2O_5 unter 25 mm 2.622 mg H_2O .

$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$, HCl + $3\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 12.54. Gef. H_2O 13.05.

Perchlorat: Auf Zusatz von Natriumperchlorat-Lösung zu dem in verd. Säure gelösten Lucidusculin schied sich ein Perchlorat aus, das sich aus Alkohol umkristallisierte ließ. Es enthält kein Krystallwasser. Zers.-Pkt. $260-265^\circ$. $[\alpha]_D^{25} = -70.3^\circ$ in Äthylalkohol.

4.760 mg Sbst.: 9.903 mg CO_2 , 3.293 mg H_2O . — 4.178 mg Sbst.: 8.722 mg CO_2 , 2.788 mg H_2O .

$\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}$, HClO_4 . Ber. C 57.17, H 7.61.

Gef. 56.74, 56.94, 7.74, 7.47.

Pikrat: Beim Vermischen alkoholischer Lucidusculin- und Pikrinsäure-Lösungen bildet sich kein Niederschlag. Das auf Zusatz von Wasser ausgeschiedene Pikrat löst sich beim Erwärmen und krystallisiert beim Erkalten wieder aus. Schmp. $173-176^\circ$.

Chlorplatinat: Ist in warmem Wasser löslich und krystallisiert daraus beim Erkalten in Nadeln. Es färbt sich gegen 21° dunkel und zersetzt sich bei 225° .

Lucidusculin-Jodmethylat, $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{N}$, CH_3J . Krystallisiert nach 2-tägigem Stehenlassen einer Lösung von 0.6 g Lucidusculin in 10 ccm Jod-methyl aus. Löst sich in ziemlich viel Wasser und läßt sich aus ca. 70 Tln. heißem Alkohol umkristallisieren. Rhombische Blättchen, die gegen 187 bis 193° anschwellen und bei 197° schmelzen. $[\alpha]_D^{25} = -65.0^\circ$ (in Alkohol).

13.547 mg Sbst. verloren 0.257 mg H_2O (99° , 25 mm, über P_2O_5). — 4.922 mg Sbst.: 9.751 mg CO_2 , 3.326 mg H_2O . — 4.941 mg Sbst.: 2.099 mg AgJ. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{CH}_3\text{J} + \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. Ber. C 54.13, H 7.46, J 22.90. Gef. C 54.03, H 7.56, J 22.96.

Hydrolyse der neuen Base unter Bildung von Luciculin, $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}$.

0.8 g Lucidusculin wurden mit 2 g KOH enthaltender alkohol. Kalilauge (30 ccm) 4 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht; nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Phosphorsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Beim Filtrieren zeigte sich, daß das Destillat genau 1 Mol. einer Säure enthielt, die nach der Analyse des Silbersalzes höchst wahrscheinlich Essigsäure war.

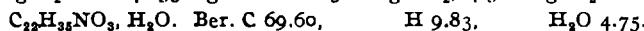
1.782 mg Sbst.: 1.111 mg Ag. — $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2\text{Ag}$. Ber. Ag 64.64. Gef. Ag 62.34⁴⁾.

Als die im Kolben zurückgebliebene wäßrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt wurde, ließ sich beim Abdampfen des Extraktes keine darin

⁴⁾ Der etwas zu niedrige Silbergehalt dürfte auf der durch Materialmangel verursachten ungenügenden Reinigung beruhen.

gelöste nicht-flüchtige Säure nachweisen. Dann wurde die wäßrige Lösung mit konz. Kalilauge versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroform-Lösung mit geglähtem Natriumsulfat getrocknet. Das beim Abdampfen des Lösungsmittels zurückgebliebene Alkamin, das wir, wie erwähnt, Luciculin nennen wollen, ist nicht leicht löslich in Wasser, kann aber aus warmem Aceton leicht umkristallisiert werden. Schmp. 115—117°. $[\alpha]_D^{15} = -11.4^\circ$ (in alkohol. Lösung). Bei der Analyse zeigte diese Substanz die Zusammensetzung einer durch Abspaltung einer Acetylgruppe aus dem Lucidusculin entstandenen Verbindung. Diese enthält 1 Mol. Krystallwasser, das erst beim Erhitzen bis gegen 100° über P_2O_5 unter vermindert. Druck fortgeht.

24.408 mg Sbst. verloren 1.169 mg H_2O (99°, über P_2O_5 , 25 mm). — 22.846 mg Sbst. verloren 1.102 mg H_2O (107°, über P_2O_5 , 25 mm). — 4.789 mg Sbst.: 12.308 mg CO_2 , 4.039 mg H_2O . — 4.855 mg Sbst.: 12.362 mg CO_2 , 4.311 mg H_2O .

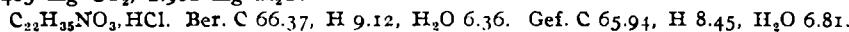


Gef., 70.09, 69.44, .., 9.44, 9.93, .., 4.79, 4.82.

9.012 mg Sbst.: 3.264 mg AgJ. — $C_{22}H_{35}NO_3, H_2O$. Ber. N-Methyl 7.65, gef. 4.48.

HCl-Salz: Auf Zusatz von verd. Salzsäure zu Luciculin entsteht das HCl-Salz, das aus Wasser mit $1\frac{1}{2}$ H_2O krystallisiert. Die wasser-freie Substanz zersetzt sich bei 198—203°. Die spezif. Drehung der an der Luft getrockneten Substanz ist $[\alpha]_D = -9.4^\circ$ (wäßrige Lösung).

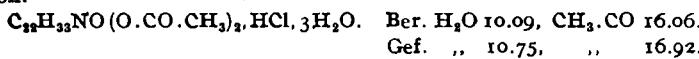
24.143 mg Sbst. verloren 1.645 mg H_2O (107°, über P_2O_5 , 25 mm). — 3.923 mg Sbst.: 9.485 mg CO_2 , 2.962 mg H_2O .



Monoacetyl-lucidusculin, $C_{26}H_{39}O_5N$.

0.7 g Lucidusculin wurden in 10 ccm Acetylchlorid gelöst und im Einschmelzrohr ca. 2 Wochen bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Nach Verjagen des überschüssigen Acetylchlorids unter vermindertem Druck blieb das entstandene Acetyl-derivat als HCl-Salz zurück. Aus Wasser krystallisiert es mit 3 Mol. H_2O und schmilzt bei 113—117°. Die wasser-freie Substanz zersetzt sich bei 139—144°. $[\alpha]_D^{15} = -50.4^\circ$ (in wäßriger Lösung). Die nach der Methode von Kögl und Postowsky ausgeführte Mikro-acetyl-bestimmung zeigt, daß diese Substanz zwei Acetylgruppen enthält, also Monoacetyl-lucidusculin sein muß. In gleicher Weise acetyliert, bildet auch das Luciculin diese Verbindung, die man mithin auch Diacetyl-luciculin nennen kann.

49.618 mg Sbst. verloren 5.334 g H_2O (Alkohol-Bad, über P_2O_5 , 25 mm). — 25.432 mg Sbst. verbraucht. bei der Mikro-acetylbestimmung 1.47 ccm 0.0681-n. NaOH zur Neutralisation.



Das freie Diacetyl-luciculin erwies sich analog als identisch mit dem freien Monoacetyl-lucidusculin. Es krystallisiert aus Alkohol in rhombischen Blättchen, schmilzt bei 153—157° und zeigt das $[\alpha]_D^{15} = -76.0^\circ$ (in Chloroform).

Der größte Teil der Kosten für diese und die voranstehende Untersuchung wurde durch eine Unterstützung aus der Saito-ho-on-kwai-Stiftung in Sendai gedeckt. Für diese Beihilfe möchten wir auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen.