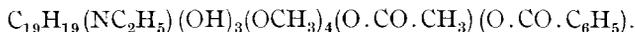


## 65. E. F. Rogers und Werner Freudenberg: Neue Abbauprodukte der Aconitbasen (III. Mitteil. über Aconitum-Alkaloide).

[Aus d. Chem. Institut d. Fordham University, New York City.]  
(Eingegangen am 18. Januar 1937.)

Im Laufe des vergangenen Jahres konnte gezeigt werden<sup>1) 2)</sup>, daß Aconitin, das Hauptalkaloid in Aconitum Napellus, statt der bisher vermuteten Methylimino- eine Äthyl-imino-Gruppe besitzt. Die Auflösung der Summenformel,  $C_{34}H_{47}O_{11}N$  gibt also das folgende Bild:



In der Zwischenzeit hat auch R. Majima<sup>3)</sup> diesen Befund am Aconitin bestätigen können und weiter die gleiche Methodik, die zur Auffindung von Äthylamin bei der alkalischen und sauren Hydrolyse führte, auf Mesaconitin,  $C_{33}H_{45}NO_{11}$ , und Hypaconitin,  $C_{33}H_{45}NO_{10}$ , angewandt und feststellen können, daß das erstere sich strukturell von Aconitin nur durch das Fehlen der Äthylimino-Gruppe unterscheidet; es enthält eine Methylimino-Gruppe. Ähnlich besitzt Hypaconitin eine *N*-Methyl-Gruppe statt des *N*-Äthyls in Aconitin und weiter eine Hydroxylgruppe weniger.

Es steht also fest, daß der noch unbekannt Teil des Moleküls der erwähnten Aconitbasen 19 Kohlenstoffatome besitzt, die hypothetische Grundbase ist also  $C_{19}H_{28}NH$ . Über ihre Struktur ist nur bekannt, daß sie völlig gesättigt ist und demnach aus sechs Ringen ohne Alkyl-Seitenketten besteht<sup>2)</sup>.

Beim Versuch, Modelle eines solchen Ringsystems oder einfacher des entsprechenden Kohlenwasserstoffs  $C_{20}H_{30}$  aus fünf- und sechsgliedrigen Ringen und unter Vermeidung quartärer Kohlenstoffatome aufzubauen, findet man die folgenden Regelmäßigkeiten:

a) Hohe anguläre Anellierung, alle Ringe müssen zweifach orthokondensiert sein. b) Zwei der vorhandenen sechs Ringe sind fünfgliedrig und vier sind sechsgliedrig. c) Alle Modelle besitzen neun sekundäre Kohlenstoffatome.

Der Schluß erscheint daher berechtigt, daß im Aconitinskelett im wesentlichen ein neues Alkaloid-Ringsystem vorliegt, eine Verwandtschaft z. B. mit Solanin oder anderen Cyclopentano-phenanthrenen ist ausgeschlossen.

Wir haben versucht, durch alkalischen Abbau des Aconitins zu Bruchstücken zu gelangen, die Rückschlüsse auf die Natur der Base  $C_{19}H_{28}NH$  ermöglichen.

Bei der Destillation des kryst. Alkaloids mit Barythydrat werden außer basischen Fraktionen, die früher Erwähnung fanden<sup>1)</sup>, eine Reihe neutraler Abbauprodukte erhalten. Aus der Gesamtfraktion konnte durch fraktionierte Vakuumdestillation eine hellgrüne Flüssigkeit abgetrennt werden, die durch wiederholte Destillation gereinigt wurde, bis Brechungsindex und Siedepunkt konstant waren. (Sdp.<sub>760</sub> 215—220°,  $n_D^{25}$ : 1.5352). Die Analysen ergaben die Bruttoformel  $C_{19}H_{24}O$ . Aus 1 g des Alkaloids wurden zwischen 6 und 8 mg dieser Verbindung erhalten.

Da durch Variation der Baryt-Destillation keine wesentlich besseren Ausbeuten erzielt werden konnten, wurde die gleiche Methodik auf amorphes

1) W. A. Jacobs u. R. C. Elderfield, Journ. Amer. chem. Soc. 58, 533 [1936].

2) W. Freudenberg, B. 69, 1962 [1936].

3) R. Majima u. K. Tamura, A. 526, 116 [1936].

Aconitin (Merck), die amorphen Nebenbasen<sup>4)</sup> des Hauptalkaloids in Aconitum Napellus, angewandt. Es gelang, die gleiche Verbindung  $C_{19}H_{24}O$  in 2-proz. Ausbeute darzustellen (Sdp.<sub>760</sub> 196<sup>0</sup>,  $n_D^{25}$ : 1.5345), die nun, da große Mengen des amorphen Aconitins zur Verfügung standen, näher studiert werden konnte<sup>5)</sup>.

Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach H. Roth<sup>6)</sup> ergab 1 Mol. Methan. Da keine Derivate mit Ketonreagenzien erhalten wurden und die Zeisel-Bestimmung negativ ausfiel, ist es wahrscheinlich, daß der Sauerstoff in  $C_{19}H_{24}O$  alkoholische Funktion hat. Die C-Alkyl-Bestimmung nach R. Kuhn und H. Roth<sup>7)</sup> ergab entsprechend 3 C-Methyl-Gruppen 3 Mol. Essigsäure, die Bestimmung der Doppelbindungszahl durch katalytische Mikro-Hydrierung<sup>8)</sup> bewies das Vorhandensein von 3 Doppelbindungen (2.88 Mol.  $H_2$ ). Die Verbindung  $C_{19}H_{24}O$  besteht daher noch aus 5 Ringen, wenn angenommen wird, daß das Sauerstoffatom alkoholisch ist. Besitzt es jedoch Carbonylfunktion, dann verringert sich die Ringzahl zu 4. Daß die 3 Doppelbindungen nicht benzoid gelagert sind, ergab sich aus dem Ultraviolet-Absorptionsspektrum, das zwischen 2300 und 3300 Å kein Maximum zeigte.

Das grüne Öl ist stark oxydabel, in einer Wasserstoff- oder Stickstoff-Atmosphäre ist es jedoch lange Zeit haltbar. An der Luft tritt Verharzung innerhalb weniger Stunden ein. Auch beim Kontakt mit Mineralsäuren, Brom und Jod wurde starke Zersetzung beobachtet. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser und Alkalien, löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Bisher ist es nicht gelungen, die Hydroxylgruppe zu verestern.

Die Richtigkeit der Formel  $C_{19}H_{24}O$  wurde durch Hydrierungsversuche weiter gestützt. In alkoholischer Lösung nimmt die Substanz in Gegenwart von Palladiumschwarz 2 Mol. Wasserstoff auf. Das Hydroprodukt ist ein farbloses Öl, für das die Bruttoformel  $C_{19}H_{28}O$  durch Analyse bestimmt wurde (Sdp.<sub>760</sub> 192—194<sup>0</sup>,  $n_D$  1.5130).

Wird die Hydrierung jedoch in Gegenwart von Platinoxid nach R. Adams und L. R. Shriner<sup>9)</sup> ausgeführt, so wird statt des beschriebenen Tetrahydroein anderes Hydroprodukt erhalten, das vielleicht das zu erwartende Hexahydro-Derivat ist (Sdp.<sub>760</sub> 180<sup>0</sup>,  $n_D$  1.5250).

Bei Versuchen, die Verbindung  $C_{19}H_{24}O$  mit Selen zu dehydrieren, ergab sich, daß das Produkt außerordentlich stabil ist; trotz langen Erhitzens wurde eine Verbindung mit der gleichen Anzahl von Wasserstoffatomen wie das Ausgangsmaterial erhalten. Die Analyse ergab wiederum  $C_{19}H_{24}O$  (Sdp.<sub>760</sub> 204<sup>0</sup>,  $n_D$  1.5408. Die Verschiedenheit der beiden Verbindungen ist jedoch in der Farbe ersichtlich; das Selen-Produkt ist farblos. Das gleiche Ergebnis wurde erhalten bei Dehydrierungsversuchen mit Palladium-Tierkohle<sup>10)</sup> (Sdp.<sub>760</sub> 200<sup>0</sup>).

<sup>4)</sup> Über die Zusammensetzung des amorphen Aconitins vergl. H. Schulze u. G. Berger, Arch. Pharmaz. **262**, 553 [1924] und G. Trier, Die Alkaloide, S. 727 (Borntraeger 1931).

<sup>5)</sup> Für die Überlassung dieses Materials sei der Firma E. Merck, Darmstadt, auch an dieser Stelle bestens gedankt.

<sup>6)</sup> Mikrochem. **11**, 140 [1931].

<sup>7)</sup> B. **66**, 1274 [1933].

<sup>8)</sup> R. Kuhn u. E. F. Moeller, Angew. Chem. **47**, 145 [1934].

<sup>9)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **45**, 2171 [1923].

<sup>10)</sup> O. Diels u. W. Gaedke, B. **58**, 1231 [1925].

Endlich seien noch weitere Verbindungen erwähnt, die im Laufe dieser Untersuchung gefunden worden sind. Der Rückstand der neutralen Gesamtfraktion, die durch Baryt-Destillation aus amorphem Aconitin erhalten wurde, ergab eine einheitliche höhere Fraktion, nachdem die Verbindung  $C_{19}H_{24}O$  abgetrennt war. Wird in der fraktionierten Destillation die Badtemperatur auf etwa  $120^{\circ}/0.2$  mm gebracht, so destilliert eine blaugrüne Flüssigkeit, die nach weiteren 3 Destillationen einheitlich war (Sdp.<sub>760</sub>  $240^{\circ}$ .  $n_D$  1.5549). Auch diese Fraktion enthält Sauerstoff; die wahrscheinlichste Formel ist  $C_{19}H_{24}O$ .

Weitere neue Derivate wurden durch Zinkstaub-Destillation des amorphen Aconitins erhalten. Wie beim Baryt-Abbau wurde die neutrale Fraktion im Vak. destilliert. Es gelang, zwei einheitliche Körper zu isolieren; der erste siedet bei  $70\text{--}75^{\circ}/0.2$  mm; seine Bruttoformel ist  $C_{16}H_{18}O_3$ . Eine höhere Fraktion erwies sich ebenfalls als einheitlich ( $90^{\circ}/0.2$  mm), ihre empirische Zusammensetzung ist  $C_{18}H_{22}O$ . In Löslichkeit, Farbe und Geruch sind beide Flüssigkeiten den Bariumhydroxyd-Produkten außerordentlich ähnlich. Sie scheinen jedoch noch leichter als diese oxydiert zu werden.

Die Konstanten, Formeln und Eigenschaften der neuen Abbauprodukte aus amorphem Aconitin nebst einigen Derivaten sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt<sup>11)</sup>.

Neutrale Abbauprodukte und Derivate aus amorphem Aconitin.

Verbindung	Bruttoformel	Sdp. <sub>760</sub>	Sdp. <sub>0.2</sub> Badtemp.	$n_D$ 23–27°	Eigenschaften
1) Bariumhydroxyd Produkt I .....	$C_{19}H_{24}O$	196°	80—90°	1.5345	hellgrün; riecht kresolähnlich
2) Tetrahydro-Produkt aus I .....	$C_{19}H_{28}O$	192—194°	80—85°	1.5130	farblos; Camphergeruch
3) Umlagerungsprodukt von I durch Selen ...	$C_{19}H_{24}O$ (?)	204°	85—95°	1.5408	farblos; ..
3) Umlagerungsprodukt von I durch Pd-C ...	$C_{19}H_{24}O$	200°	85—95°	—	farblos; ..
4) Bariumhydroxyd Produkt II .....	$C_{19}H_{24}O$	240°	115—125°	1.5549	blaugrün; Kresolgeruch
5) Zinkstaub-Produkt I .	$C_{16}H_{18}O_3$	193°	70—75°	1.5216	hellgrün; ..
6) Zinkstaub-Produkt II .	$C_{18}H_{22}O_2$	203°	90°	1.5390	dunkelgrün; ..

Der Firma Merck & Co., Rahway, N. J., danken wir bestens für die Überlassung von kryst. Aconitium, desgleichen für die Aufnahme von Absorptions-Spektren. Die Analysen des Abbauproduktes I wurden von Hrn. Dr. H. Roth, Heidelberg, ausgeführt, die übrigen von Hrn. J. Alicino im hiesigen Laboratorium.

<sup>11)</sup> Die drei letzten Substanzen sind aufgeführt im Hinblick auf die Ähnlichkeit dieser Produkte mit den neutralen Substanzen, über die R. Majima u. K. Tamura (l. c.) berichten.

### Beschreibung der Versuche.

#### Bariumhydroxyd-Destillation von Aconitin.

Als Apparatur wird ein dickwandiges, etwa 75 ccm fassendes Gefäß benutzt, das ungefähr die Form eines Destillationskolbens hat. Es ist mit vier eisgekühlten Absorptionsgefäßen verbunden, von denen das letzte mit verd. Salzsäure beschickt ist, um flüchtige Basen zurückzuhalten. Die Destillation wird in Wasserstoff-Atmosphäre vorgenommen.

Das Alkaloid wird mit der 5-fachen Menge Barythydrat innig vermischt. Beim Erhitzen schmilzt die Mischung zuerst, dann tritt heftige Reaktion ein, die durch Erwärmen mit mittelgroßer Bunsenflamme so reguliert wird, daß sie in höchstens 10 Min. beendet ist.

Alle Vorlagen und Verbindungsstücke werden dann mit Wasser und Äther ausgespült. Die Ätherschicht enthält fast das gesamte Destillat. Sie wird zuerst mit Wasser und dann schnell mit dem doppelten Volumen verd. Salzsäure gewaschen. Säure-Reste werden wieder durch Wasser entfernt, die Ätherschicht wird über wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein brauner, zäher Rückstand, der in der Mikro-Destillationsapparatur nach L. C. Craig<sup>12)</sup> im Vak. fraktioniert wird.

#### A) Kryst. Aconitin.

Aus 3 g kryst. Aconitin werden nach 4 Destillationen der unterhalb 100<sup>0</sup>/0.2 mm siedenden Fraktion 20 mg eines hellgrünen Öls gewonnen. Sdp.<sub>760</sub> 215—220<sup>0</sup>,  $n_D^{23}$  1.5352.

4.712 mg Sbst.: 14.597 mg CO<sub>2</sub>, 3.607 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (268.19). Ber. C 85.07, H 9.03. Gef. C 84.46, H 8.51.

#### B) Amorphes Aconitin.

1) Niedrig-siedende Fraktion: Die bei der Destillation von 5 g amorphem Aconitin erhaltene neutrale Fraktion wird wie oben bei 0.2 mm fraktioniert und das bis 150<sup>0</sup> (Badtemperatur) aufgefangene Destillat redestilliert. Die Fraktion (unterhalb 100<sup>0</sup>) ist nach zwei weiteren Destillationen rein und siedet konstant bei 80—90<sup>0</sup>. Sdp.<sub>760</sub> 198<sup>0</sup>,  $n_D^{25}$  1.5345. Ausb. 100 mg.

3.453, 4.995 mg Sbst.: 10.77, 15.58 mg CO<sub>2</sub>, 2.85, 4.03 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (268.19). Ber. C 85.07, H 9.03.

Gef. „ 85.06, 85.07, „ 9.24, 9.03.

20.360, 12.00 mg Sbst.: 1.14, 0.73 ccm CH<sub>4</sub> bei 22<sup>0</sup>.

Für 1 akt. H-Atom ber. 0.37, gef. 0.25, 0.27.

15.292, 3.730 mg Sbst.: 13.93, 3.48 ccm  $n_{100}$ -NaOH.

Für 3 CH<sub>3</sub>(C) ber. 16.77, gef. 13.69, 14.02.

1.872 mg Sbst.: 14.0 mg PtO<sub>2</sub>, 2.0 ccm Eisessig:

Für 3 Doppelbindungen ber. 3.00 Mol. H<sub>2</sub>, gef. 2.88 Mol. H<sub>2</sub> (nach 45 Min.).

Sowohl Methoxyl- als auch Stickstoffbestimmungen sind negativ. Die Verbindung fluoresciert nicht im U.-V.-Licht. Der Geruch der Flüssigkeit erinnert an Kresol.

<sup>12)</sup> Ind. engin. Chem. **28**, Analyt. Edit. 8, 219 [1936].

Farbreaktion für Phenole können jedoch nicht erhalten werden; die Verbindung ist ferner alkali-unlöslich und reagiert nicht mit Diazomethan in ätherischer Lösung.

2) Hochsiedende Fraktion: Der unter 1) erhaltene Rückstand, der bei über 100<sup>0</sup>/0.2 mm siedet, wird im Craig-Destillationskolben fraktioniert und durch 3 Destillationen zerlegt: 1) Sdp. 105—130<sup>0</sup>, 2) Sdp. 115—125<sup>0</sup>, 3) Sdp. 115—125<sup>0</sup>.

Die letzte Fraktion ändert sich bei nachfolgender Reinigung nicht mehr im Siedepunkt und Brechungsindex. Sdp.<sub>760</sub> 240<sup>0</sup>,  $n_D^{26}$  1.5549. Ausb. 40 mg.

2.634, 3.154 mg Sbst.: 8.230, 9.872 mg CO<sub>2</sub>, 2.146, 2.671 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (268.19). Ber. C 85.07, H 9.03.

Gef. „ 85.21, 85.36, „ 9.11, 9.39.

Die Farbe dieser Flüssigkeit ist blaugrün, Geruch, Verhalten usw. sind denen der oben beschriebenen hellgrünen Verbindung sehr ähnlich.

#### Hydrierung von C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (B 1).

50 mg der Flüssigkeit werden in alkohol. Lösung (10 ccm) in Gegenwart von etwa 100 mg Palladiumschwarz<sup>13)</sup> hydriert. Nach etwa 1 Stde. ist die Hydrierung beendet. Es wird vom Katalysator filtriert und im Vak. verdampft. Der Rückstand wird in den Mikrodestillationskolben gespült. Das nun bis 120<sup>0</sup>/0.2 mm (Badtemp.) siedende Destillat geht bei der nächsten Destillation konstant zwischen 80—90<sup>0</sup> über. Weitere Destillationen ändern Siedepunkt und Brechungsindex nicht mehr (Sdp.<sub>760</sub> 192—194<sup>0</sup>,  $n_D^{27}$  1.5130). Ausb. 25 mg.

3.310, 1.807, 3.069 mg Sbst.: 10.214, 5.544, 9.451 mg CO<sub>2</sub>, 2.928, 1.608, 2.737 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O (272.22). Ber. C 83.76, H 10.37.

Gef. „ 84.15, 83.64, 83.96, „ 9.87, 9.90, 9.92.

Das Tetrahydro-Produkt ist farblos und optisch inaktiv. Sein Geruch ist ausgesprochen terpenähnlich. In seinem chemischen Verhalten ist es nicht wesentlich vom Ausgangsmaterial verschieden.

#### Dehydrierungsversuche.

100 mg der Verbindung C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (B 1) werden mit 1 g reinstem Selen in einem Mikro-Bombenrohr 25 Stdn. auf 320<sup>0</sup> erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther extrahiert, der Äther getrocknet und verdampft. Durch Destillation bei 0.2 mm wird der bis 120<sup>0</sup> (Badtemp.) flüchtige Anteil kondensiert und so von dem verharzten Material getrennt. Durch weitere Reinigung des Destillats kann nach 2 weiteren Destillationen eine einheitliche, fast farblose Flüssigkeit (gelbstichig) erhalten werden. Sdp.<sub>0.2</sub> 85—95<sup>0</sup>, Sdp.<sub>760</sub> 204<sup>0</sup>;  $n_D^{27}$  1.5408. Ausb. fast 10%.

4.062, 3.082 mg Sbst.: 12.789, 9.741 mg CO<sub>2</sub>, 3.300, 3.082 mg H<sub>2</sub>O.

Gef. C 85.87, 86.19, H 9.08, 9.36.

Weitere 100 mg des Öls C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (B 1) werden mit 1 g Palladium-Tierkohle (Diels u. Gaedke<sup>10)</sup>) in einer offenen langen Glasröhre im Metallbade

<sup>13)</sup> J. Houben, Methoden der organ. Chem., 3. Aufl., Bd. II, S. 498.

8 Stdn. auf 310—330° gehalten. Das Produkt wird dann, wie bei der Selen-Dehydrierung beschrieben, aufgearbeitet. Es ist farblos, flüssig und siedet bei 200°/760 mm.

4.757, 4.319 mg Sbst.: 14.876, 13.567 mg CO<sub>2</sub>, 3.710, 3.572 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O (268.19). Ber. C 85.07, H 9.03.

Gef. „, 85.28, 85.66, „, 8.72, 9.25.

Beide Produkte sind wesentlich stabiler im Vergleich zum Ausgangsmaterial. Ihr Geruch ist, wie der des hydrierten Produkts, campherähnlich.

#### Zinkstaub-Destillation des amorphen Aconitins.

Eine Mischung von 100 g reinstem Zinkstaub und 5 g amorphem Aconitin, das 2-mal durch Fällung gereinigt war, wird in die Apparatur, die für die Bariumhydroxyd-Destillation beschrieben ist, gebracht. Die Destillation wird in einer Wasserstoff-Atmosphäre vorgenommen. Bei direktem Erhitzen mit offener Flamme ist die Reaktion nach 5 Min. beendet. Das Destillat wird mit Äther aufgenommen und die neutrale Fraktion wie oben abgetrennt und gereinigt. Nach Entfernung des Äthers wird der Rückstand fraktioniert. 1. Frakt.: 80—130° (Badtemp.)/0.22 mm. 2. Frakt.: a) 70—75°, b) 90—95°.

2a und 2b erweisen sich nach einer weiteren Destillation als rein. Zinkstaub-Produkt I (2a): Sdp.<sub>760</sub> 193°, Sdp.<sub>0.2</sub> 70—75°;  $n_D^{27}$  1.5216. Seine Farbe ist hellgrün, der Geruch ähnlich dem erstbeschriebenen Abbauprodukt C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O. Ausbeute etwa 100 mg.

3.118, 3.113 mg Sbst.: 8.540, 8.490 mg CO<sub>2</sub>, 2.007, 1.960 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (258.14). Ber. C 74.42, H 7.03.

Gef. „, 74.70, 74.38, „, 7.20, 7.04.

Zinkstaubprodukt II: Frakt. 2b wird durch nochmalige Destillation gereinigt und eine geringe Menge (20 mg) einer bei 90°/0.2 mm siedenden dunkelgrünen Flüssigkeit erhalten. Sdp.<sub>760</sub> 203°.  $n_D^{27}$  1.5390.

3.098, 2.955 mg Sbst.: 9.077, 8.662 mg CO<sub>2</sub>, 2.264, 2.117 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (270.18). Ber. C 79.95, H 8.20.

Gef. „, 79.91, 79.94, „, 8.17, 8.01.

Beide Zinkprodukte zersetzen sich in kurzer Zeit an der Luft. Sie werden noch leichter als die Bariumprodukte oxydiert.